

Rupture de stock de médicaments

Etat des lieux, causes et solutions

E. Boschetti – Pharmacien
CHRU Nancy – Service pharmacie
e.boschetti@chru-nancy.com

Pénurie de médicaments

- **Rappel**
 - Modèle « historique »
fabrication/distribution/dispensation des médicaments en France
- **Ruptures de stock : état des lieux**
 - En France et ailleurs
- **Causes** multiples et complexes
- Quelles **solutions** apporter...

Modèle « historique », en France...



Fabrication de
matières
premières,
excipients

Laboratoires
pharmaceutiques

Grossiste
Répartiteur

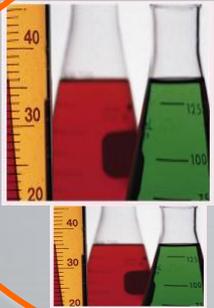
Pharmacie
Officine/Hos
pitalière

Mêmes opérateurs,
proximité

« Marché captif »

Synthèse en 3 – 4
étapes

Modèle « historique »



Fabrication de
matières
premières,
excipients

Laboratoires
pharmaceutiques

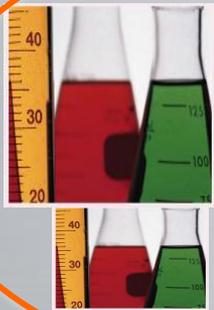
Grossiste
Répartiteur
(GR)

Pharmacie
Officine/Hos
pitalière

Vente des médicaments par GR :

- Plus de 80% pour les pharmacies d'officine
- 5% pour les pharmacies hospitalières

Modèle « historique »



Fabrication de
matières
premières,
excipients

Laboratoires
pharmaceutiques

Grossiste
Répartiteur
(GR)

Pharmacie
Officine/Hos
pitalière

Obligations de service public des GR (R. 5515-13)

- 9/10 des présentations exploitées en France en stock
- Satisfaire la consommations des clients durant au moins 2 semaines
- Livrer dans les 24 h tout médicament faisant partie de son assortiment
- Livrer tout médicament à une officine le lui demandant

Modèle « historique »



	Médicament non remboursable	Médicament remboursable
% du chiffre d'affaires France	6,3% en 2007	74 % en 2007
Prix	Libre depuis le 1/07/1986	Négocié avec le CPES
Taux TVA	5,5%	2,1%
Marge de distribution (1)	libre	Répartiteurs: de 0% à 9,93 % du PFHT (2) Officinaux: de 6 % à 26,1 % du PFHT
Remises maximales accordées aux pharmaciens par les grossistes répartiteurs ou les laboratoires	Médicaments remboursables non génériques: 2,5 % du prix vente aux pharmaciens Médicaments génériques et princeps sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR): 17% du PFHT	

(1) depuis l'arrêté du 3 mars 2008

(2) prix fabricant hors taxes

Source: LEEM



Modèle « historique »



	Médicament non remboursable	Médicament remboursable
% du chiffre d'affaires France	6,3% en 2007	74 % en 2007
Prix	Libre depuis le 1/07/1986	Négocié avec le CPES
Taux TVA	5,5%	2,1%
Marge de distribution (1)	libre	Répartiteurs: de 0% à 9,93 % du PFHT (2) Officinaux: de 6 % à 26,1 % du PFHT
Remises maximales accordées aux pharmaciens par les grossistes répartiteurs ou les laboratoires	Médicaments remboursables non génériques: 2,5 % du prix vente aux pharmaciens Médicaments génériques et princeps sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR): 17% du PFHT	

(1) depuis l'arrêté du 3 mars 2008
(2) prix fabricant hors taxes

Prix des médicaments

- remboursés : fixés par le CEPS
- non remboursés : libres
- à l'hôpital
 - fixés par arrêtés
 - Innovants et coûteux
 - Rétrocédés
 - libres : Appels d'offres

Rupture de stock

Etat des lieux

- Un problème à l'échelle mondiale...
 - Canada
 - Etats-Unis
 - Australie, Nouvelle Zélande
 - France

Canada : quelques

exemples

- Décembre 2010, APhC
 - Enquête nationale
 - 427 pharmaciens (1,4% de tous les pharmaciens)
 - Effets néfastes des ruptures sur la santé des Canadiens
 - Comparaison : même enquête en 2004
 - Pénuries plus répandues et prolongées en 2010
- Mars 2010, Collège des pharmaciens de la Saskatchewan
 - 159 pharmaciens titulaires
 - 75% ruptures concernaient 15 médicaments
 - 90% ruptures concernaient problèmes fabrications, aucune déclaration des fabricants
- Janvier 2011 : Société canadienne des anesthésistes
 - Pénuries en Propofol et arrêt production Thiopental sodique
 - Annulation ou report de chirurgies non urgentes

Etats-Unis : quelques

exemples

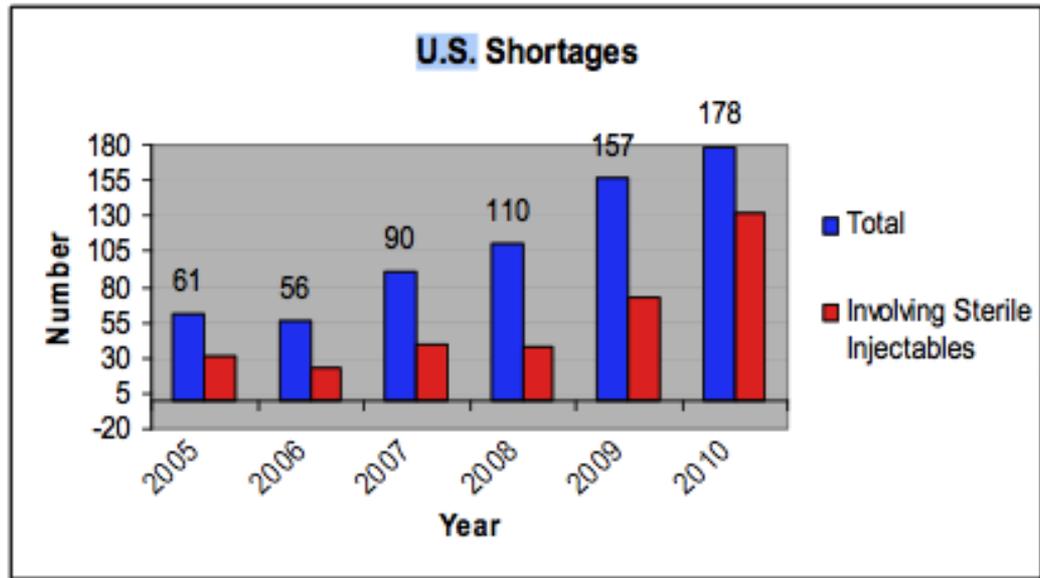
- Enquête ASHP, 2010
 - Equipes pharmaceutiques
 - 8 à 9 h/semaine pour gérer pénuries
- Juillet à Septembre 2010, ISMP (Institute for safe medication practices)
 - Enquête, 1800 professionnels de santé
 - Préoccupés par nombre de médicaments d'importance critique touchés par une pénurie
 - 2 patients décédés
 - Administration doses erronées d'un médicament peu connu en remplacement de la morphine
- Novembre 2010
 - + de 1000 professionnels de santé (68% pharmaciens) (ISMP)
 - Alternatives thérapeutiques
 - Moins efficaces, plus coûteuses, risque erreurs médicamenteuses augmenté

Etats-Unis : quelques exemples

- Pénurie de médicaments en Février 2011
 - 52 médicaments pour la FDA (source : fournisseurs)
 - 150 pour l'ASHP (source : membres)
- Juin 2011
 - Enquête auprès 353 chefs de service pharmacie, Hôpitaux (ASHP)
 - Coût gestion ruptures : 216 millions de dollars

Etats-Unis : quelques exemples

Figure 1: Drug shortages followed by FDA, by year⁴



- Génériques , IV
+++
 - Anti-cancéreux
 - Anesthésiques
- Electrolytes

- 2011, Ruptures ↗

Le propofol aux Etats-Unis

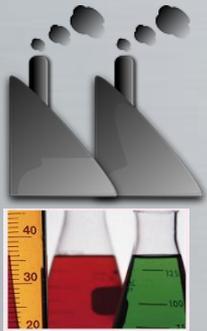
- Jusqu'en 2009,
 - 3 compagnies fabriquent le propofol
 - Teva Pharmaceuticals, Hospira et APP Pharmaceuticals.
- Début Octobre 2009,
 - Retrait de lot Propofol Hospira : présence particules dans flacons
- Fin Octobre 2009
 - Retrait de lot Propofol Teva : Contamination microbienne possible
- 1 laboratoire approvisionne l'ensemble du marché américain en propofol : pénurie +++
- Mai 2010,
 - Pas d'approvisionnement par Hospira
 - Teva : plus de fabrication du Propofol car procédé de fabrication difficile et profits faibles ou nuls
 - Solution apportée par les autorités
 - Importation Propofol Fresenius – FDA a inspecté les sites de

France

- Un chiffre très repris dans la presse nationale durant l'été 2015...
 - 300 médicaments en rupture de stock
- Importation de médicaments suite aux pénuries ou distribution uniquement via l'hôpital
 - Rétrocession +++
- Pharmacies d'officine
 - Levothyrox (rupture résolue)/Hormones thyroïdiennes importées d'Italie distribuées gratuitement par les officines de ville

Causes multiples et complexes

La mondialisation à l'origine de bouleversements



Fabrication de
matières
premières

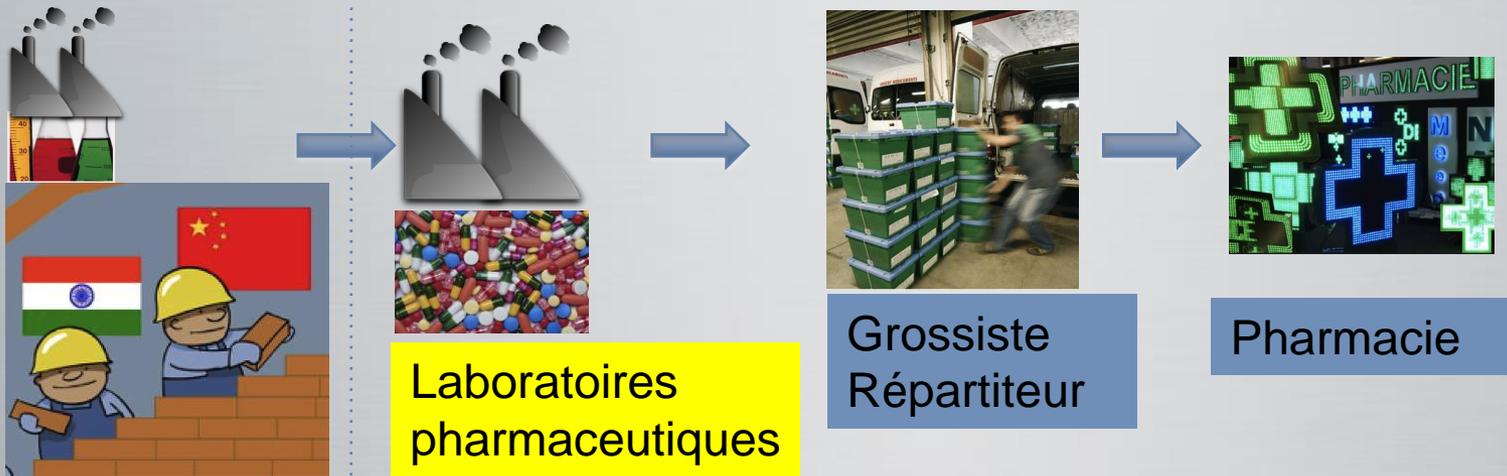
Laboratoires
pharmaceutiques

Grossiste
Répartiteur

Pharmacie

- Recherche de profit maximum pour les actionnaires
- Coût +++ du développement des molécules innovantes
- Lois sur l'environnement contraignantes
→ Délocalisation de la fabrication des matières premières

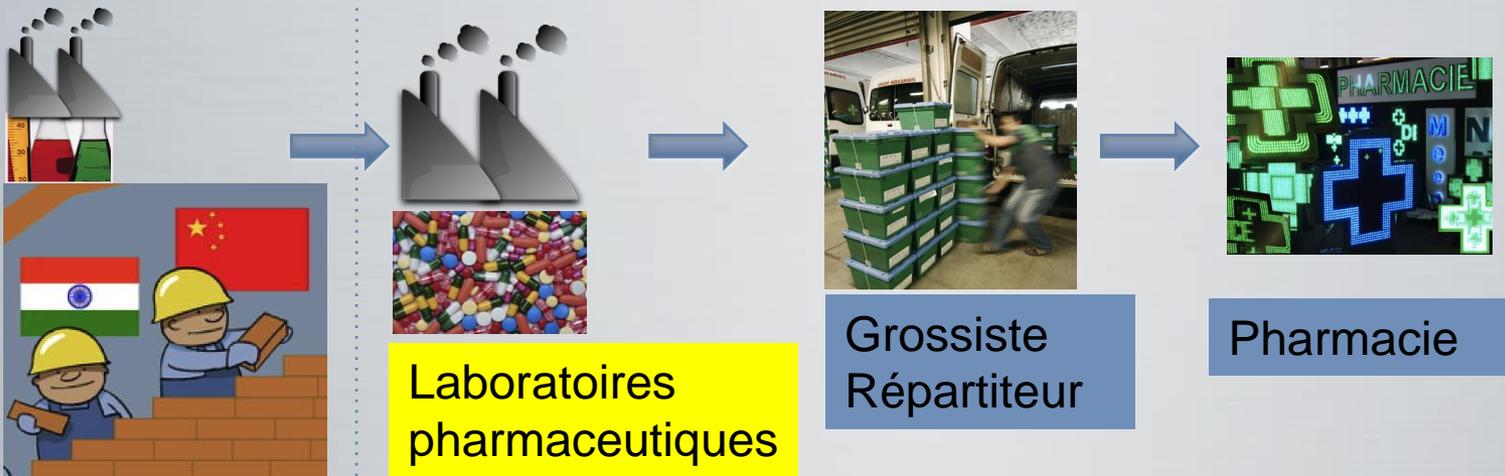
La mondialisation à l'origine de bouleversements



→ Délocalisation de la fabrication des matières premières

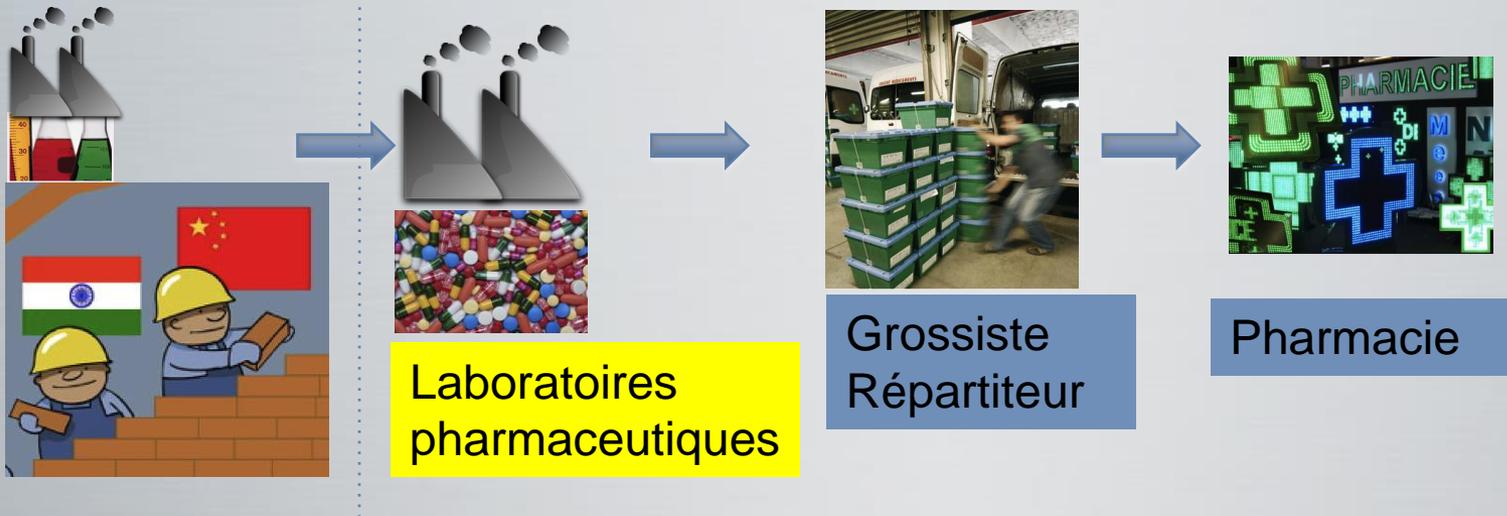
60 à 80 % : Chine, Inde ++++

Chine concentre 40 à 50 % de la production des principes actifs génériques du marché européen



→ **Délocalisation** de la fabrication des matières premières

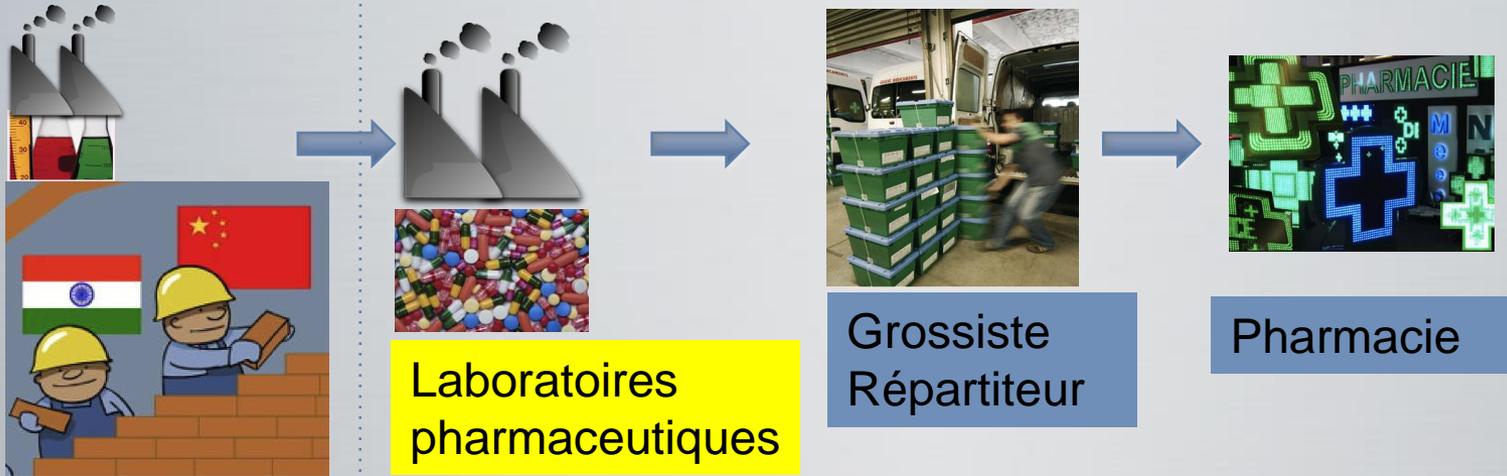
- Nombre de fabricants très important et inconnu
 - pas d'autorisation
 - déclaration (2013)
 } Autorités sanitaires européennes
- Problème de traçabilité
 - Multiples étapes de fabrication
 - Certaines sous-traitées
- Fabricants de matières premières s'inscrivent comme « fabricants de produits chimiques »
 - pas de contrôle nécessaire des autorités chinoises réglementant le médicament



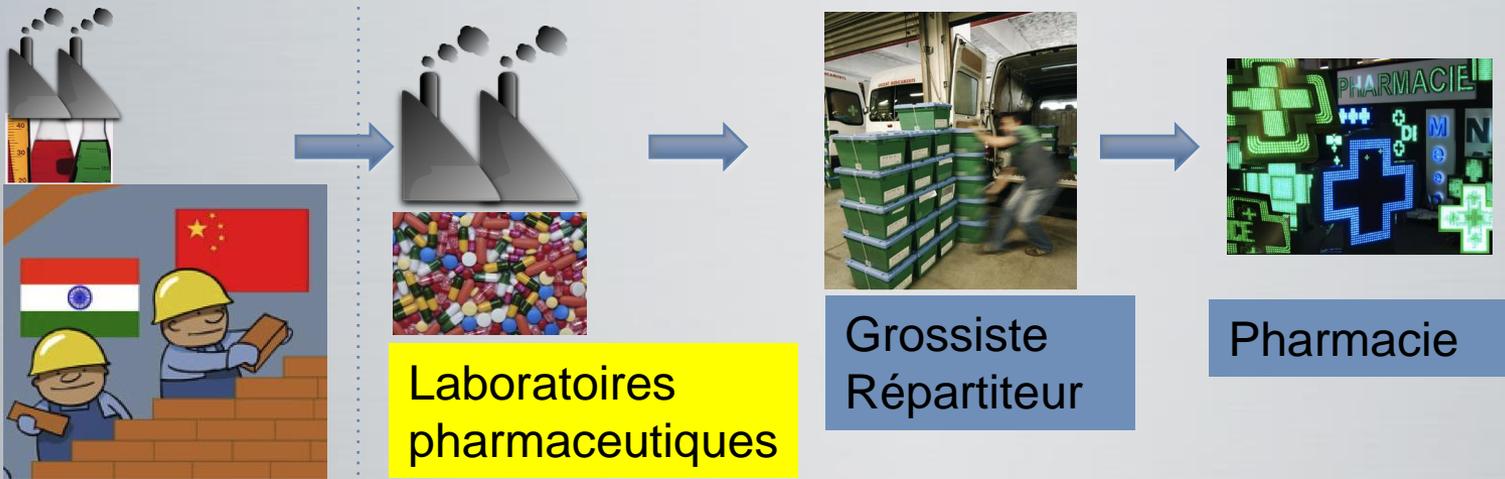
→ **Délocalisation** de la fabrication des matières premières

Importation massive entraîne pénuries car :

- **Sécurité** de la fourniture en PA
 - Risques géopolitiques
 - Risques naturels
 - 50 sites à l'arrêt suite à un tsunami – Japon
- **Qualité** : normes moins rigoureuses pour sécurité et réglementation
 - 5 × moins d'inspection sur sites synthèse Chine/Inde
 - 75% des certificats suspendus/retirés : Chine/Inde (DEQM)



- ➔ **Délocalisation** de la fabrication des matières premières
 - ➔ Problèmes de **fabrication**
 - Augmentation de l' utilisation de médicaments (extension d'AMM)
 - Difficultés de production (bonnes pratiques de fabrication)
 - Capacité de production limitée (une chaîne utilisée pour fabriquer plusieurs produits)
 - Rappel volontaire des fabricants de leurs produits quand hausse de leurs normes qualité
 - Pas d' augmentation du nombre de sites de production
- Fabrication : « just in time »

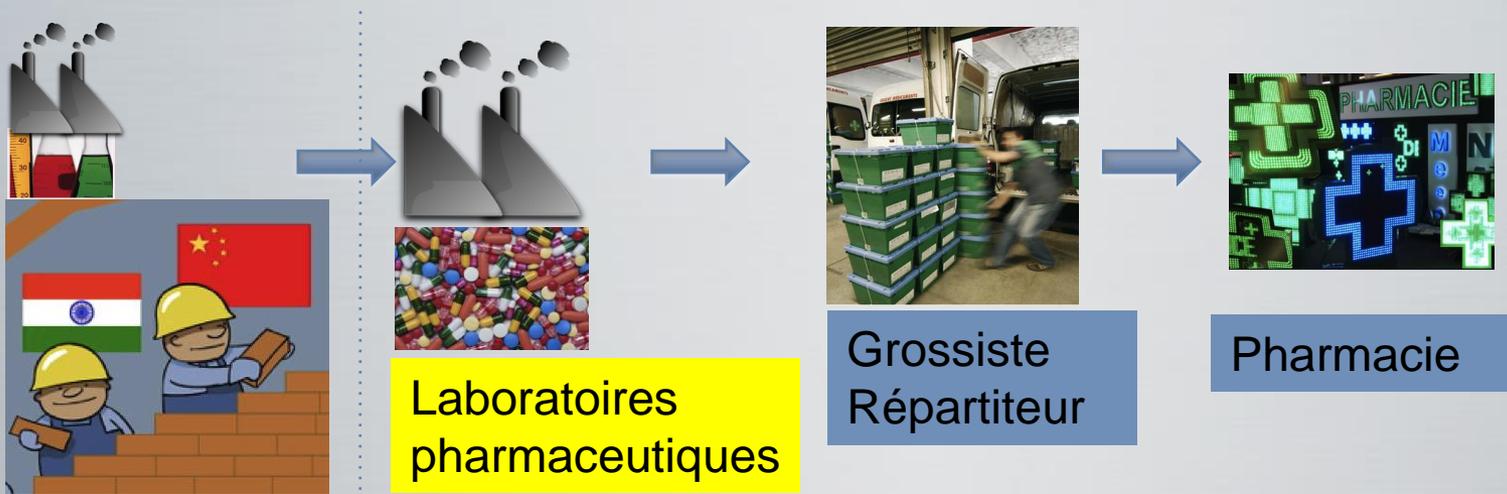


→ **Délocalisation** de la fabrication des matières premières

→ Problèmes de **fabrication**

→ Recherche de **profits**

- Ralentissement économique mondial
- Expiration des brevets
 - En 2012, perte de profits due aux génériques
 - 33,2 milliards de dollars US
- Nouveaux produits arrivant sur le marché insuffisants
 - Recherche d'efficacité des opérations avec fusions
 - Production de produits peu rentables ralentisse ou s'arrête
 - Sites de fabrication ferment
 - Si produits semblables chez différents laboratoires



→ **Délocalisation** de la fabrication des matières premières

→ Problèmes de **fabrication**

→ Recherche de **profits**

- mais !

- Profits générés par les laboratoires pharmaceutiques ont été multipliés par 3,6 en 2018

- Prix des médicaments

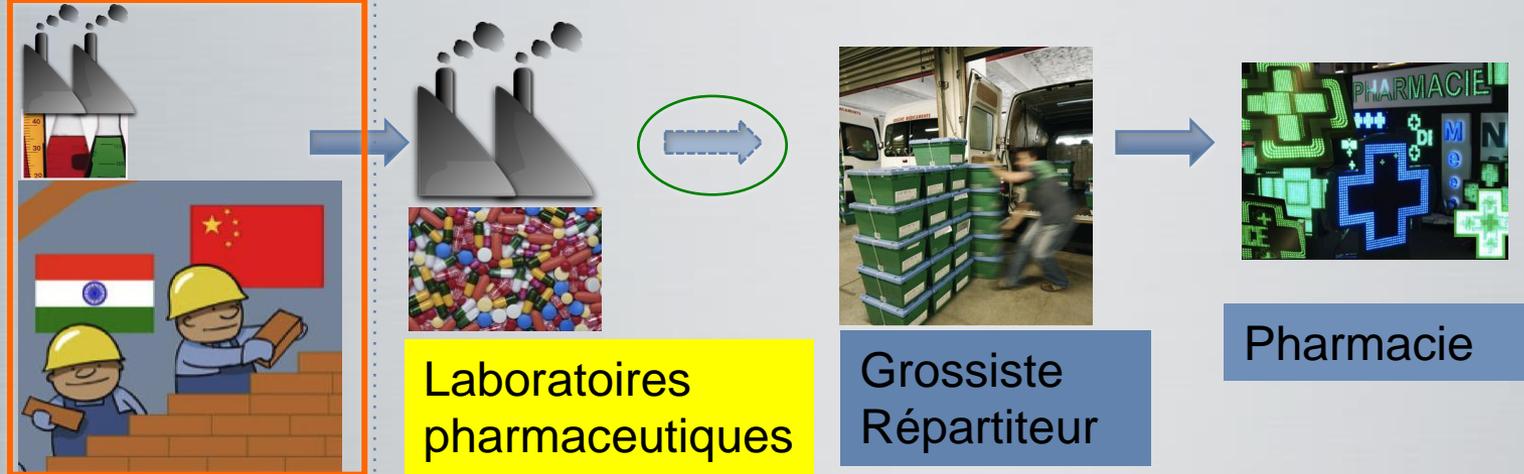
- prix 9% moins chers que la moyenne européenne des prix

- mais comparaison difficile

- Part des génériques variables selon les pays

- Accord prix/volume avec l'AM : remboursement à l'AM si dépassement du volume de vente

- Aucune communication sur ces remises



→ Délocalisation/Problème fabrication/Recherche profits

→ Contingentement des grossistes répartiteurs pour certains produits, par certains laboratoires

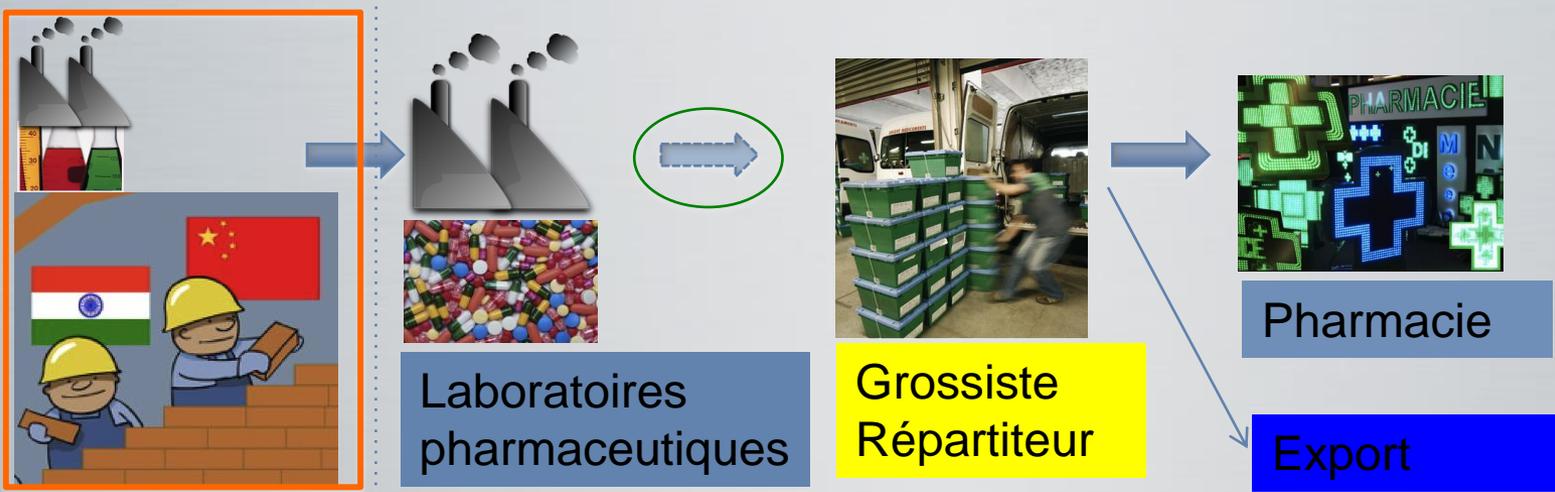
- Calcul en fonction unités vendues dans les officines
- Si augmentation des besoins : pas d'unités supplémentaires

- Système dénoncé par grossistes-répartiteurs : opaque et rigide

- Réponse laboratoires

Volume ventes limité/contractualisé avec CEPS avec pénalités financières si dépassement

- Vente directe des laboratoires aux officines (10%) : GR court-circuités



→ Délocalisation/Problème fabrication/Recherche profits

→ Contingentement des grossistes répartiteurs

→ Activité « Export » des grossistes répartiteurs

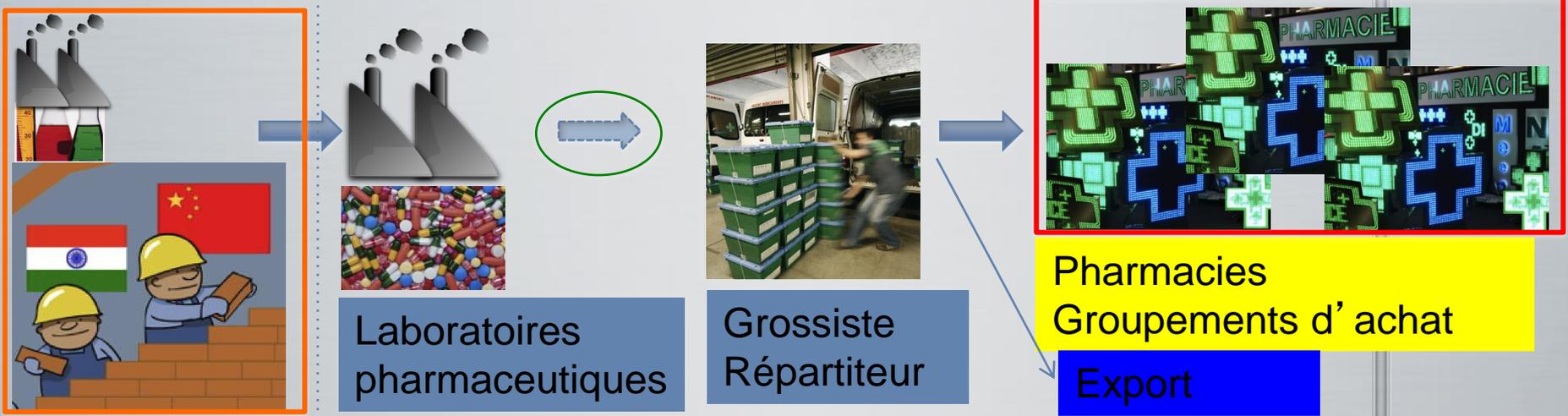
Vente de médicaments dans des pays où achetés plus chers aux laboratoires pharmaceutiques

- GR compétitifs par rapport aux laboratoires
- Marge bénéficiaire augmentée

Argument des laboratoires pour mettre en place des quotas

afin de limiter cette activité

Mais activité représenterait 3% !



→ Délocalisation/Problème fabrication/Recherche profits

→ Contingement des grossistes répartiteurs

→ Activité « Export » des grossistes répartiteurs

→ Groupements d'achat

Ex : Uni-HA, 45% des marchés hospitaliers, France
 SigmaSanté, Medbuy, Health PRO au Canada

Concept du « meilleur offrant remporte tout »

Laboratoire unique retenu « X »

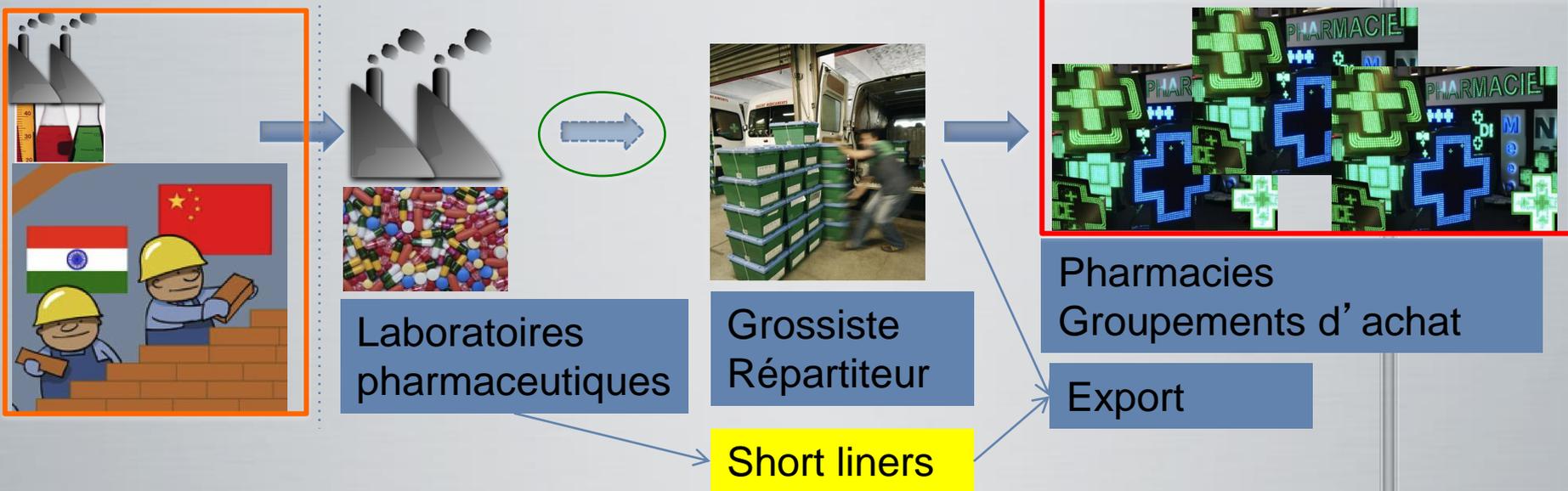
Réduction des coûts production, chaîne de fabrication rôdée

Offre inférieure pour prochain AO → ↑ du nombre d'AO

remporté

Pour autres fournisseurs : plus rentable de poursuivre

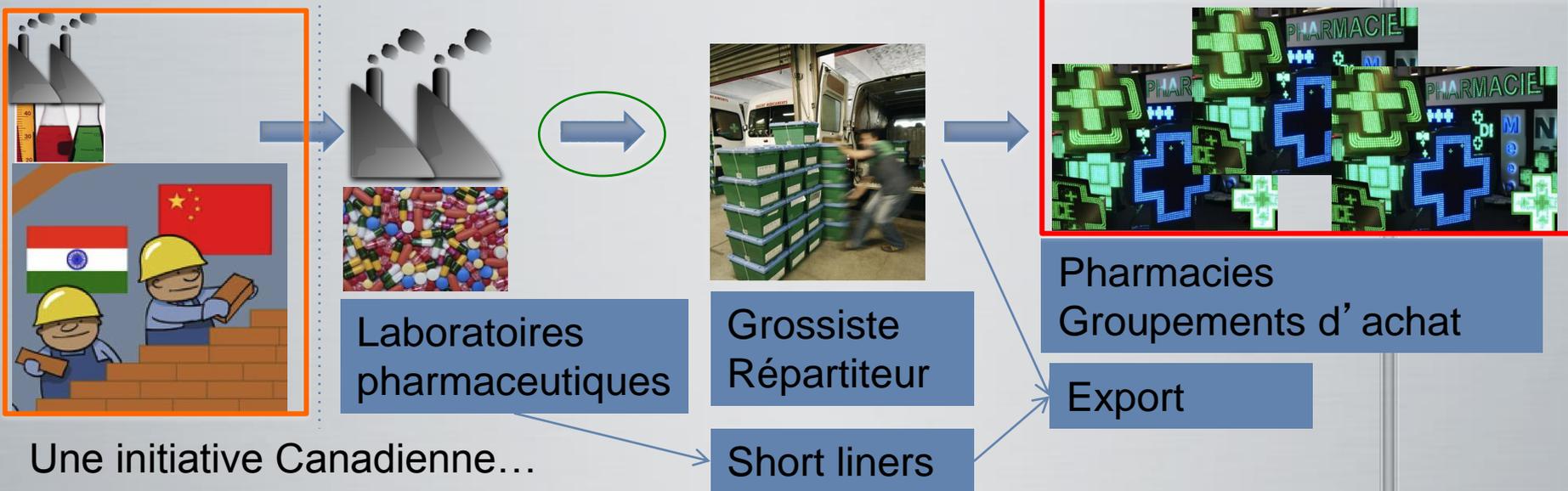
fabrication



- Délocalisation/Problème fabrication/Recherche profits
- Contingement des grossistes répartiteurs
- Activité « Export » des grossistes répartiteurs
- Groupements d'achat
- « Short liners » (2 à 3% du marché) - Statut de GR

Existence illégale (ne répondent pas à l'obligation de service public)
 Gamme étroite de produits (meilleures ventes, conditions logistiques simplifiées)
 pouvant être dédiée à l'export (peu développé en France)
 Ex : AFSSAPS (2009-2010) - 7 inspections
 1 suspension d'autorisation car export intégralité stock ARV

Pénurie : quelles solutions
apporter ?



Une initiative Canadienne...

Maintenir la concurrence dans le marché Canadien

Groupement d'achat vaccins pour gouvernement fédéral, provinciaux et territoriaux → Approvisionnement en vaccins au niveau national

But : maintenir capacité de production Canadienne de vaccins contre la grippe

Comment ? **Fractionnement du contrat** depuis plusieurs années

Méthode : plus grande part du contrat au plus bas soumissionnaire, le reste au second puis au troisième s'il y a lieu

Ex : 50%-25%-25% ou 75%-25%

Mais les directions d'hôpitaux doivent être prêtes à payer plus....

En France, cadre réglementaire des AO à respecter mais plan 2019-2022



Laboratoires
pharmaceutiques



Grossiste
Répartiteur



Pharmacies
Groupements d'achat

Garantir la **qualité** des matières premières à usage pharmaceutique

Quelles solutions apporter

- **Cadre réglementaire**

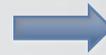
- Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament
 - Mise en place mesures pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement
- Décret d'application n° 2012-1096 du 28/09/2012
 - Définition « rupture d'approvisionnement »
« L'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI de dispenser un médicament dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien, en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement. »
 - Définition des rôles de chaque maillon de la chaîne



Laboratoires
pharmaceutiques



Grossiste
Répartiteur



Pharmacie

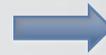
- Assure approvisionnement approprié et continu des GR pour couvrir les besoins des patients
 - Si anticipation d'une situation de rupture de stock potentielle, information de l'ANSM : délai de survenue, stocks disponibles, modalités de disponibilité et délais prévisionnels de remise à disposition
 - Bilan trimestriel envoyé à l'ANSM
 - Centres d'appel d'urgence accessibles aux pharmaciens d'officine, PUI et GR
- Prise en charge à tout moment de ruptures d'approvisionnement



Laboratoires
pharmaceutiques



Grossiste
Répartiteur



Pharmacie

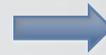
- Déclaration du territoire de répartition jointe au dossier de demande d'ouverture
- 9/10 des spécialités pharmaceutiques commercialisées
- Médicaments achetés par GR destinés à couvrir les besoins des patients en France, sur le territoire de répartition déclaré
- Système d'astreinte inter-entreprises : livraison au maximum 8 heures après la commande le samedi après 14h, le dimanche et JF



Laboratoires
pharmaceutiques



Grossiste
Répartiteur



Pharmacie

- Signaler les ruptures de médicaments dont ils n'ont pas été informés par l'exploitant ou l'ANSM via les centres d'appel d'urgence

Autorités de Santé

- ANSM

- Informe les professionnels de santé des ruptures de stock (ansm rupture)



- Recherche de solutions : publication sur le site
- Identification des MITM

- DGS

- Mise en place d'un comité de suivi du décret du 28/09/2012
- Bilans réguliers des ruptures
 - Mesures complémentaires soient prises dans une logique de lutte contre toutes causes de rupture

En 2019, en France

- Ministre de la santé à l'origine d'un plan ayant pour objectif
 - Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France

Plan 2019-2022 – 4 axes

- Axe 1 : Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient
 - « DP-ruptures » élargi aux GR et dépositaires
 - Communication renforcée incluant prévention contre la « iatrogénie ruptures »
- Axe 2 : Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament
 - pharmacien d'officine pourra remplacer médicament indisponible initialement prescrit, par un autre médicament conformément à la recommandation établie par l'ANSM
 - contrôles des distributeurs en gros, notamment des « short liners », seront renforcés dans le cadre des inspections menées par l'ANSM et les ARS

En 2019, en France

- Ministre de la santé à l'origine d'un plan ayant pour objectif
 - [Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France](#)

Plan 2019-2022 – 4 axes

- Axe 3 : Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments
 - Mesures d'incitations financières et fiscales en faveur du maintien ou de la relocalisation de sites de production en Europe avec une cartographie des sites de production européen
 - Achat groupé notamment de vaccins essentiels au niveau européen seront poursuivies
 - Solution publique pour organiser l'approvisionnement en cas de pénurie sévère de MITM
 - Structures pouvant importer/effectuer acquisitions groupées et de la distribution (service de santé des armées, centrales d'achat hospitalières)
 - Solutions exceptionnelles notamment en cas d'échec de négociations avec les laboratoires
- Axe 4 : Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale
 - Mise en place d'un comité de pilotage associant, pour la première fois, l'ensemble des acteurs concernés



 • [Communications](#) • [Les actualités](#) • Lancement d'un comité de pilotage de lutte contre les pénuries de

Lancement d'un comité de pilotage de lutte contre les pénuries de médicaments : l'Ordre engagé

27/09/2019

Médicament



La ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, a installé un comité de pilotage chargé de la stratégie de prévention et de la lutte contre les pénuries de médicaments, consécutivement à la présentation à l'Ordre de sa feuille de route en juillet dernier.

« Avant » PFLSS 2020

- Mesures de **prévention et de régulation** des pénuries seront introduites dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) pour 2020.
- À savoir :
 - renforcement du rôle de régulation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
 - obligation pour les industriels de constituer des stocks de sécurité pour les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM)
 - renforcement des sanctions en cas de rupture de stock.



Des efforts de coopération...

- Base de données au niveau européen : « Eudra GMP » (site internet consultable)
 - Recensement des
 - Certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication délivrés par toutes les autorités nationales
 - Non-conformités

EudraGMDP

[Autorisation de fabrication et d'importation](#) | [BPF](#) | [Enregistrement SA](#) | [Autorisation de distribution en gros](#) | [BPD](#) | [Etablissements](#)

[Aide](#)

français

OK

Mon 7 Oct 2019 23:40:31 BST

Bienvenue dans EudraGMDP

Les directives 2004/27/CE et 2004/28/CE respectivement relatives aux médicaments à usage humain et aux médicaments vétérinaires définissent le cadre légal de la banque de données communautaire.

Le concept d'une banque de données européenne d'inspection est inclus dans la législation susmentionnée afin de fournir aux autorités compétentes de l'EEE et à l'Agence européenne du médicament (EMA) une vue d'ensemble du statut des fabricants de produits pharmaceutiques. La législation prévoit un outil informatique contenant des informations complètes sur tous les fabricants de médicaments et de substances actives, notamment les autorisations de fabrication et d'importation des établissements autorisés dans l'EEE et leurs certificats de bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que ceux des fabricants des pays tiers.



Conformité aux bonnes pratiques de fabrication ::

Un certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF) est délivré à un fabricant par l'autorité compétente qui effectue une inspection si le résultat de cette inspection confirme que le fabricant respecte les bonnes pratiques de fabrication comme prévu par la législation de l'Union européenne. Si à l'issue de l'inspection il est établi que le fabricant n'est pas conforme, un rapport de non-conformité est enregistré dans EudraGMDP. Les certificats de bonnes pratiques de fabrication ainsi que les rapports de non-conformité sont émis pour les fabricants de médicaments et les fabricants de substances actives situés dans et hors de l'Union européenne.

Autorisation de fabrication et d'importation :

La fabrication de médicaments dans l'UE ou leur importation d'un pays tiers est soumise à la détention d'une autorisation de fabrication et d'importation, délivrée par l'autorité compétente de l'état membre dans lequel le fabricant ou l'importateur opère.



Des efforts de coopération...

- Base de données au niveau européen : « Eudra GMP » (site internet consultable)
 - Recensement des
 - Certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication délivrés par toutes les autorités nationales
 - Non-conformités
 - Échelle internationale
 - EMEA, DEQM, les États-unis et l' Australie
 - Programme expérimental de coopération de 2008 à 2010
 - Évaluation puis mise en place du dispositif de manière pérenne
 - Développer l' échange d' informations en matière d' inspection des sites de production des PA
 - Base de données (Site inspecté, date, résultats, mesures de suivi)
- But : Éviter les doublons et rationaliser les inspections



Garantir la **qualité** des matières premières à usage pharmaceutique

- Directive européenne (2011/62/UE) du 8/06/11 applicable en 2013
 - Lutte contre l' introduction de médicaments falsifiés dans chaîne d' approvisionnement légale
 - But : Améliorer qualité et sécurité des matières premières à usage pharmaceutique
 - Points critiqués
 - Seules mat. premières importées couvertes par champ de la directive
 - Fabricants de génériques de pays tiers peuvent utiliser des mat. premières échappant à tout contrôle



Garantir la **qualité** des matières premières à usage pharmaceutique

- Directive européenne (2011/62/UE) du 8/06/11 applicable en 2013
 - Lutte contre l' introduction de médicaments falsifiés dans chaîne d' approvisionnement légale
 - But : Améliorer qualité et sécurité des matières premières à usage pharmaceutique
 - Points critiqués
 - Seules mat. premières importées couvertes par champ de la directive
 - Mat. premières à usage vétérinaire non couvertes
 - Utilisées dans la fabrication des médicaments à usage humain



Garantir la **qualité** des matières premières à usage pharmaceutique

- Directive européenne (2011/62/UE) du 8/06/11 applicable en 2013
 - Lutte contre l' introduction de médicaments falsifiés dans chaîne d' approvisionnement légale
 - But : Améliorer qualité et sécurité des matières premières à usage pharmaceutique
 - Points critiqués
 - Seules mat. premières importées couvertes par champ de la directive
 - Mat. premières à usage vétérinaire non couvertes
 - Autorité du pays exportateur établit confirmation écrite pour chaque substance/site de fabrication de la conformité à des standards européens
 - Milliers de sites : comment réaliser inspections ?
 - Faux certificats ? Corruption ?



Garantir la **qualité** des matières premières à usage pharmaceutique

- Directive européenne (2011/62/UE) du 8/06/11 applicable en 2013
 - Lutte contre l' introduction de médicaments falsifiés dans chaîne d' approvisionnement légale
 - But : Améliorer qualité et sécurité des matières premières à usage pharmaceutique
 - Points critiqués
 - Seules mat.premières importées couvertes par champ de la directive
 - Mat.premières à usage vétérinaire non couvertes
 - Autorité du pays exportateur établit confirmation écrite pour chaque substance/site de fabrication de la conformité à des standards européens
 - Importateurs/Fabricants d' excipients soumis aux inspections
 - Nombre d' inspecteurs insuffisant pour couvrir champ des fabricants de substances actives
 - Renforcement des moyens d' inspection à prévoir +++
 - Difficultés économiques : application tronquée de la directive

En conclusion

- Déclaration ruptures/risques de rupture par les exploitants auprès des autorités (ANSM, FDA, Santé Canada etc.)
 - Prise en charge en amont
- Assurer qualité des matières premières importées
 - Réseau d'inspection au niveau international
- Régulation et encadrement du circuit de distribution au sein des états
 - Éviter exportations
- Mondialisation
 - Fusion/fermeture de sites fabrication/arrêt fabrication
 - Modèle non remis en cause