



Ruptures de stock de médicaments

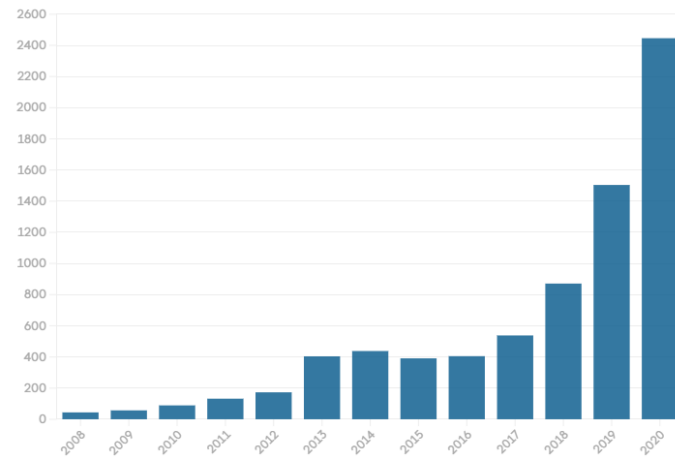
E. Boschetti
Septembre 2023

Plan

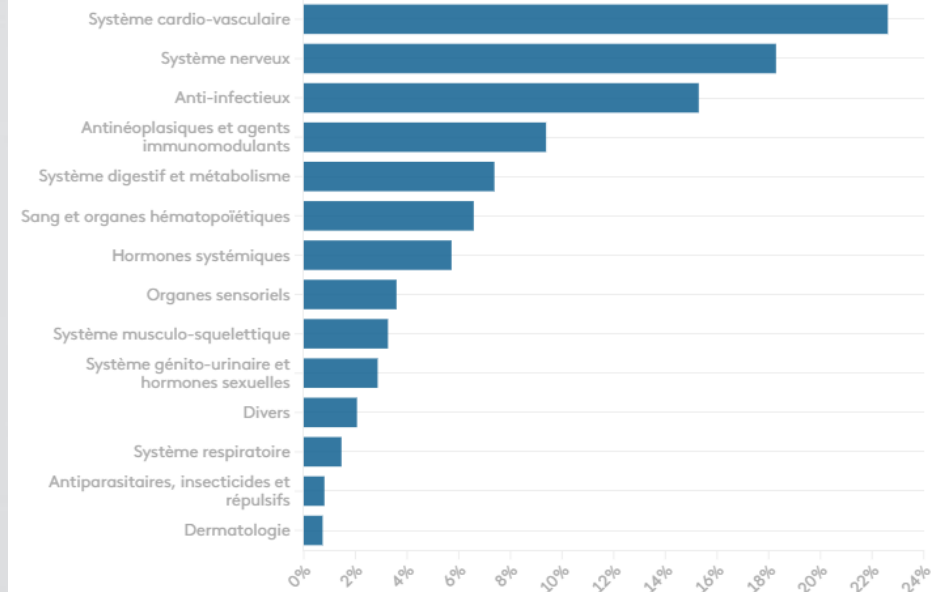
- Depuis 10-15 ans
 - Echelle internationale
- Causes multiples
 - Laboratoires, grossistes-répartiteurs, Groupements d'achat
- Conséquences
 - Patients
 - Etablissements de santé
- Solutions apportées

En France

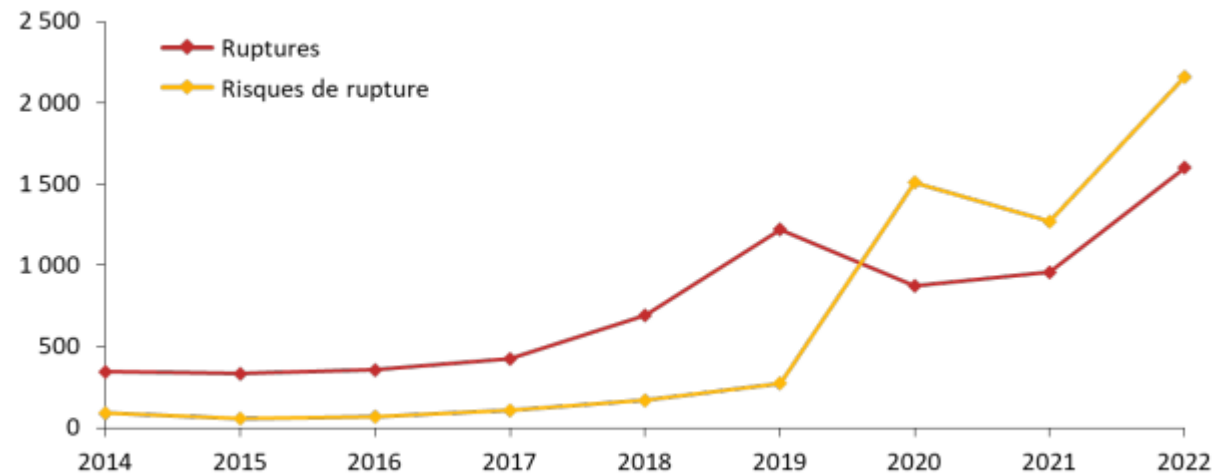
**Nombre de signalements pour rupture de stock
Ou risque de rupture de stock, reçus par l'ANSM**



**Part des signalements par classe thérapeutique
En 2019**



Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés (2014-2022)



Source : Commission d'enquête, d'après les données publiées par l'ANSM

En France

- Synthèse [commission d'enquête](#) « pénurie médicaments »
 - Sénat (07/2023)
 - 37% des Français déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments
 - Tous les médicaments concernés mais particulièrement médicaments dits « matures »
 - Perte de chance pour les patients
 - Risques d'erreurs
 - Impact majeur sur les professionnels de santé : médecins, pharmaciens

Causes multiples



1, Entreprises pharmaceutiques

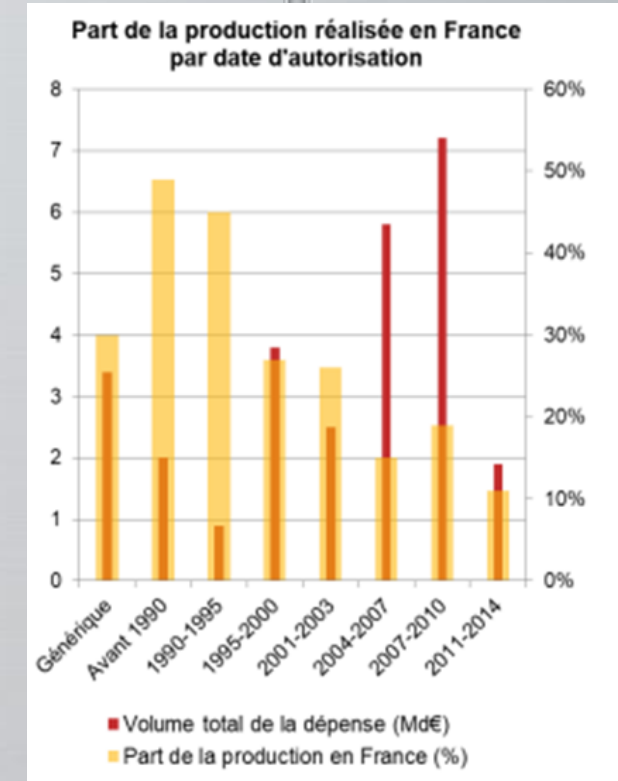
- Mondialisation et **recherche de profits maximum +++**
- Changement de stratégie des firmes à partir des années 90
- Phénomène de **spécialisation** et de **concentration** des laboratoires
 - Nombreuses firmes ont cédé certaines de leurs activités
 - chimie d'une part et « pharmacie » d'autre part
 - Vaste mouvement de **fusions-acquisitions**
 - Création des « **big-pharmas** »
 - 10 1ers groupes pharmaceutiques mondiaux représentaient en 2019, 41% du marché
 - Nombre d'entreprises pharmaceutiques a diminué de ½ entre les années 70 et 2018



Laboratoires
pharmaceutiques

1, Entreprises pharmaceutiques

- **Externalisation** de différentes activités
- **Délocalisation** de la fabrication des principes actifs (PA) : Inde, Chine +++
 - Chine produit 80 % des PA des médicaments « tombés » dans le domaine public (EMA, 2017)
 - Concentration de la production
 - Certaines molécules, 2 ou 3 fournisseurs dans le monde (LEEM, 2023)
- 30 à 40 % des produits finis sont manufacturés en dehors de l'Europe (EMA, 2017)
- Baisse des coûts
 - Salaires moindres, normes sociales moins exigeantes
- Normes environnementales sont moins contraignantes



En contrepartie de cette délocalisation...

- **Sécurité** de l'approvisionnement en PA (principe actif) non assurée
 - Décisions **politiques**
 - Explosion demande mondiale de certains PA suite à la pandémie Covid-19 → Inde a stoppé le 04/03/2020 ses exportations de PA
 - Risques **naturels** : 50 sites de chimie pharmaceutique à l'arrêt suite à un tsunami – Japon
 - Risques **industriels**
- **Qualité** des PA produits ?
 - Un exemple, en 2008
 - Chine assurait 50% de la production mondiale en « héparine base » (extraction d'intestins de porc)
 - Ajout frauduleux de chondroïtine persulfatée (composé hémi-synthétique moins onéreux) dans HBPM pour garantir un approvisionnement alors que élevages porcins décimés en Chine
 - En 2010, seulement une centaine de sites inspectée par FDA pour plus d'un millier de sites de fabrication de PA en Chine et en Inde
 - Sites européens sont inspectés en moyenne 5 fois plus que les sites chinois ou indiens

1, Entreprises pharmaceutiques

- **Inadéquation entre les besoins de la population et la fabrication**
 - Demande mondiale a augmenté de 36% entre 2012 et 2022
 - Vieillissement de la population
 - Pays tiers se dotent d'un système protection sociale : augmentation de la demande
 - LEEM déclare ne pas être en capacité d'absorber cette augmentation
 - En France, augmentation de production : 6%
 - Alors que demande augmente de 10%
- **Centrer** les activités de **production** sur les domaines thérapeutiques les plus rentables
 - Fermeture ou diminution du nombre de chaines de production
 - Fabrication « just in time »
- **Augmentation** normes qualité et sécurité européennes
 - Rappel de lots / délai pour la libération de lots



d'augmentation
de la consommation mondiale
de médicaments (2012-2022)

1, Entreprises pharmaceutiques

- **Ecart** de prix entre la France et d'autres pays
 - France – Allemagne : 37% + cher en Allemagne
 - **Exportations +++**
 - 1/2 du chiffre d'affaires en 2022 contre 1/5 en 1990 pour les industriels pharmaceutiques implantés en France
- Depuis 2020, durée de **stockage** imposée pour des **MITM** (= médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, 2016)
 - Trop long pour des produits à faible valeur ajoutée
 - 6000 médicaments concernés
 - Risque d'arrêt de commercialisation
- **Augmentation** des coûts de production
 - PA, excipients, emballage en aluminium, verre, carton *etc.*
 - Prix « administrés » en France
 - Pas de possibilité de répercuter ces coûts sur le prix des médicaments

1, Entreprises pharmaceutiques

- « **Clause de sauvegarde** »
 - Initialement prévue pour médicaments innovants
 - Depuis 2007
 - Prix fixé par le CEPS et le laboratoire en fonction de l'**ASMR** et du **SMR** pour un volume de vente déterminé
 - Si dépassement du volume, versement d'une contribution par le laboratoire à l'assurance maladie
 - Or clause de sauvegarde appliquée pour tous les produits
 - Illogique pour les génériques, biosimilaires (plus volumes de vente importants, plus économies réalisées sont importantes)
 - Stabilisation du budget alloué au médicament : **ONDAM** (objectif national de dépenses d'assurance maladie)
 - Innovation thérapeutique financée par baisse du prix de médicaments anciens

1, Entreprises pharmaceutiques

- **Contingentement** des grossistes répartiteurs pour certains produits, par certains laboratoires
 - Calcul effectué en fonction unités vendues dans les officines
 - Si augmentation des besoins : pas d'unités supplémentaires vendues
 - Système dénoncé par grossistes-répartiteurs : opaque et rigide
 - Réponse laboratoires
 - Volume ventes contractualisé avec CEPS avec pénalités financières si dépassement
 - Vente directe des laboratoires aux officines (10%) en fonction des besoins réels de patients

2, Grossistes Répartiteurs

- **Obligation de service public**

- 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

- **MAIS exportation parallèle**

- Vente de médicaments dans des pays où ces derniers sont 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 elle ne représenterait que 3% !



Grossiste
Répartiteur

3, Short liners

- Statut de GR
- Ne répondent pas à l'obligation de service public
 - Gamme étroite de produits (meilleures ventes, conditions logistiques simplifiée)
 - Exportations parallèles +++
- Exemples
 - AFSSAPS (2009-2010) - 7 inspections
 - 1 suspension d'autorisation car export intégralité stock d'anti-rétroviraux VIH
 - En 2018, l'ANSM a prononcé 5 injonctions et 5 sanctions financières



Grossiste
Répartiteur

4, Groupements d'achat

- Uni-HA

- Groupement publique d'achat de produits de santé notamment
- Création en 2005
- En 2022
 - 4 milliards d'euros : produits de santé
- Objectif des groupements d'achat
 - Massifier les achats hospitaliers pour effectuer des gains sur achat
 - Concept du « meilleur offrant remporte tout »
 - Laboratoire unique retenu « X »
 - Offre de prix inférieure pour prochain AO : augmentation du nombre d'AO remportés
 - Pour autres fournisseurs : plus rentable de poursuivre fabrication
 - Si le laboratoire « X » a un problème de fabrication : pénurie

Conséquences

1, Patients

- Perte de chance
 - « Prioriser » des patients
- Risque d'erreurs médicamenteuses



Exemple de la lomustine (BELUSTINE® 40 mg), boîte de 5

- Rupture de stock mi-janvier 2019
- Substitution par la spécialité
 - LOMUSTINE 40 mg boîtes de 20 gélules initialement destinée au marché anglais
 - ou CECENU 40 mg kapsul boîte de 20 gélules initialement destinée au marché allemand
- Surdosage chez des patients
 - Prise en une fois, comme avec la BELUSTINE®, de la totalité des gélules contenues dans la boîte de CECENU
 - soit 800 mg au lieu de 200 mg
 - au moins 2 pancytopénies

1, Patients

- Perte de chance
 - « Prioriser » des patients
- Risque d'erreurs médicamenteuses
- Diminution de l'observance
 - Diminuer la posologie pour que la boîte « dure plus longtemps »
- Stress, colère, incompréhension
 - « passer tous les jours à la pharmacie »
 - GPUE (= groupement pharmaceutique de l'Union Européenne, rapport 02/2023)
 - 29 états européens
 - 7h/semaine en moyenne pour gérer ruptures
 - « Sur-stocker » quand médicament disponible

2, Etablissements de santé

- Problème information **fiable**
 - Causes et durée ?
 - Décalage entre liste ruptures site ANSM et la réalité de terrain
- **Priorisation** des patients traités
- **Sollicitation** +++ par les officines de ville
- Risque **iatrogène** avec impact sur organisation des soins
 - Encadrement par des protocoles thérapeutiques informatisés
 - Même produit parfois destiné à un autre pays

丙泊酚乳状注射液

1%_{w/v}

得普利麻

10 mg/ml

【成份】本品活性成份为丙泊酚。
另含：大豆油、纯化卵磷脂、甘油、
乙二胺四醋酸二钠、氢氧化钠和注
射用水。

玻璃预充注射器
50ml:500mg 50ml/瓶
1瓶/盒



可用于 "Diprifusor" TCI输注泵

只供一次性输注使用

aspen



2, Etablissements de santé

- Problème information **fiable**
 - Causes et durée ?
 - Décalage entre liste ruptures site ANSM et la réalité de terrain
- **Priorisation** des patients traités
- **Sollicitation** par la ville
- Risque **iatrogène** avec impact sur organisation des soins
 - Encadrement par des protocoles thérapeutiques informatisés
 - Même produit parfois destiné à un autre pays
 - Concentration différente
 - Molécule différente
 - Risque au moment de la rupture + au moment de la remise à disposition
- **Surcoût**
 - Achats pour compte mais en pratique de nombreux contentieux

Solutions

1, Cadre réglementaire

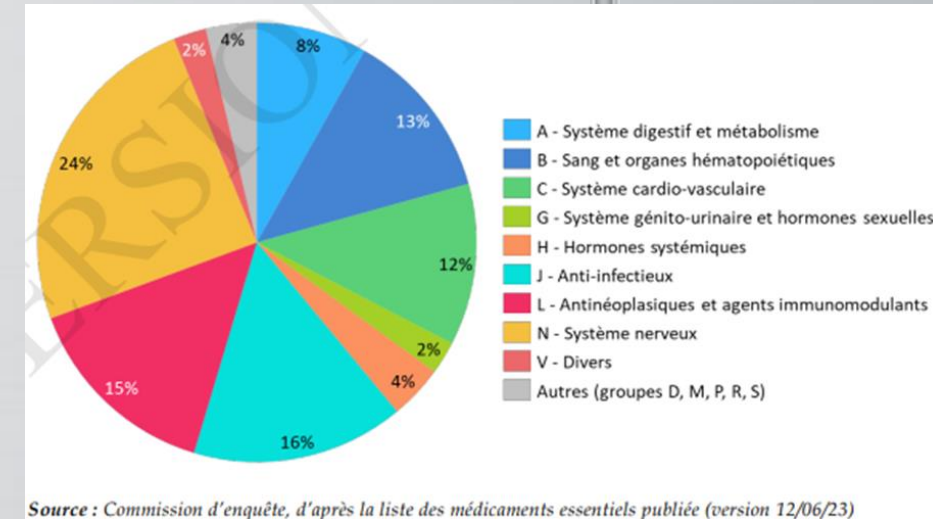
- Loi du [29 décembre 2011](#) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament
 - Mise en place mesures pour lutter contre ruptures d'approvisionnement
- Décret [n° 2012-1096 du 28/09/2012](#)
 - Définition « rupture d'approvisionnement »
 - Définition des rôles de chaque maillon de la chaîne
- [Plan 2019-2022](#) ayant pour objectif de lutter contre les pénuries
- LFSS 2020 - [article 48](#)
- Décret [n° 2021-349 du 30/03/2021](#)
- Commission d'enquête (Sénat) en [2023](#)
 - 1^{er} février 2023
 - Résultats : juillet 2023

2, Sécuriser l'approvisionnement en **matières premières** à usage pharmaceutique

- **Collaboration** nécessaire entre pays de l'UE
 - Etablir une liste de matières premières et de molécules qui devraient être produites sur le sol européen
 - Etablir une « cartographie » des sites européens en capacité de produire des principes actifs
 - Création d'un établissement type « pharmacie centrale » de l'AP-HP et/ou poursuite de son activité de production
- Vers une **relocalisation** de la production de PA en France
 - Juin 2020 : 200 millions d'euros pour la production et RD concernant le médicament alloué par l'Etat
 - Planification de la relocalisation de « productions critiques »
 - Un exemple en cours : la fabrication du paracétamol
 - Seqens : n° 2 de la chimie pharmaceutique en Europe
 - Fabrication de 10 000 tonnes de Paracétamol en 2023 sur un site Isérois
 - Absorption de cette production par 2 laboratoires français : Sanofi et Upsa

3, Autres leviers de lutte contre les ruptures

- Publication d'une liste de 454 médicaments dits « essentiels »
 - Juin 2023
 - Révision régulière et transparente de la liste
- But
 - Sécuriser l'approvisionnement de ces molécules
 - Identification « MSIS »
 - = Médicaments stratégiques sur les plans sanitaires et industriels
 - Parmi les médicaments essentiels, ceux présentant les chaînes de production les plus fragiles



3, Autres leviers de lutte contre les ruptures

- Publication d'une liste de 454 médicaments « essentiels »
- Améliorer le pilotage du contingentement quantitatif effectué par l'ANSM quand tension d'approvisionnement
- Redéploiement des stocks européens facilités
 - Harmonisation d'étiquetage, notices dématérialisées
- Revalorisation du prix d'anciennes molécules +++
 - Clause de sauvegarde à redéfinir
- Pas d'exportation parallèle des médicaments
- Constitution d'un stock d'urgence mobilisable rapidement si besoin
- Groupement d'achats
 - AO multi-attributaires
 - Répartition des volumes sur plusieurs fournisseurs
- Allongement des dates de péremption (crise sanitaire)
 - FDA
- Transparence dans l'information concernant les ruptures
- Alternatives validées par les sociétés savantes
 - Au sein de notre établissement, par les experts du domaine