

Le médicament en France

Circuit – Mise à disposition

Pénurie, dépendance, souveraineté

Pr Rémi Varin

Chef Pôle Pharmacie CHU Rouen
Coordonnateur FMIH pharmacie Rouen cœur de Seine
Ancien membre Commission Transparence (HAS)

Pharmapprom – 28 mai 2024

Circuit de mise à disposition d'un médicament

Identification d'un candidat

Développement d'un médicament

Préclinique

Clinique: phases 1, 2, et 3

Études de supériorité et/ou de non-infériorité

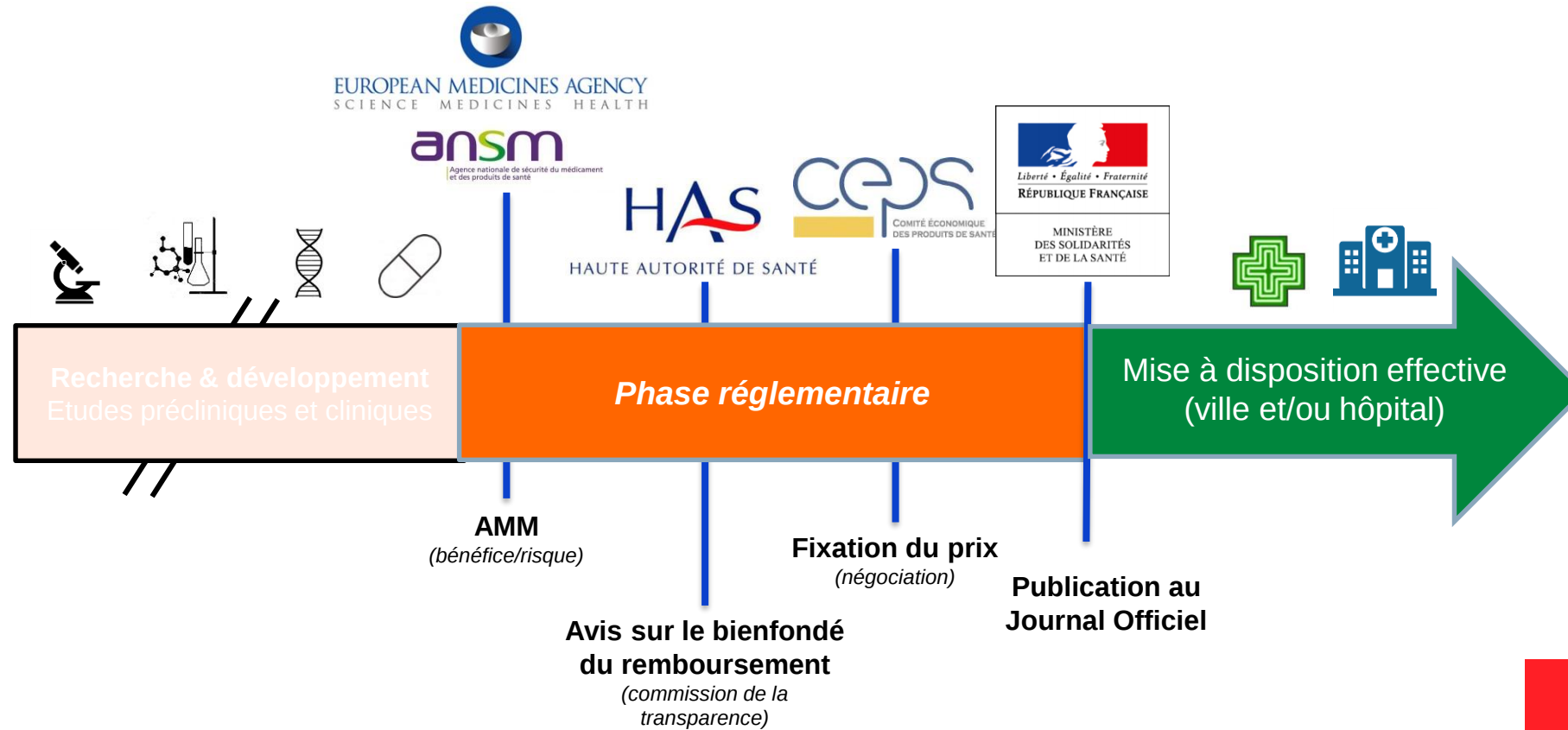
Autorisation de mise sur le marché

Mise à disposition – inscription sur les listes

Le médicament dans le système de soins

Etapes clés de l'accès au marché d'un médicament remboursable

Droit commun



Autorisation de mise sur le marché - AMM

Agence européenne du médicament -
EMA



Autorisation de mise sur le marché

Échelon européen - EMA

Après obtention des résultats de la phase III

Comprend

Synthèse des données précliniques

Résultat des essais cliniques

Evalue

La qualité pharmaceutique

La balance bénéfice/risque

Définit

L'indication(s) thérapeutique(s)

Les mises en garde et précautions d'emploi

La durée de l'AMM

Les études à réaliser en post-AMM

Évaluation d'un médicament pour l'AMM

Bénéfice : indication thérapeutique

Risque : toxicité intrinsèque, effets indésirables

Critères d'évaluation:

Qualité

Sécurité

Tolérance

Risque

Efficacité

Bénéfice



**Rapport bénéfice/risque favorable &
Qualité pharmaceutique confirmée**

Évaluation avant l'AMM

Expérience limitée

Durée de traitement : durée des essais

Nombre limité de sujets traités

Modalités de traitement et co-prescription maîtrisées

Objectif principal : démontrer l'efficacité

Population particulières peu étudiées

Enfants

Femmes enceintes

Personnes âgées



Suivi de pharmacovigilance



Thalidomide phocomélies dans les années 50



Epidémie de phocomélie en Allemagne, Australie, Belgique

Malformation rare, taux très stable

Enquête : point commun, prise de thalidomide

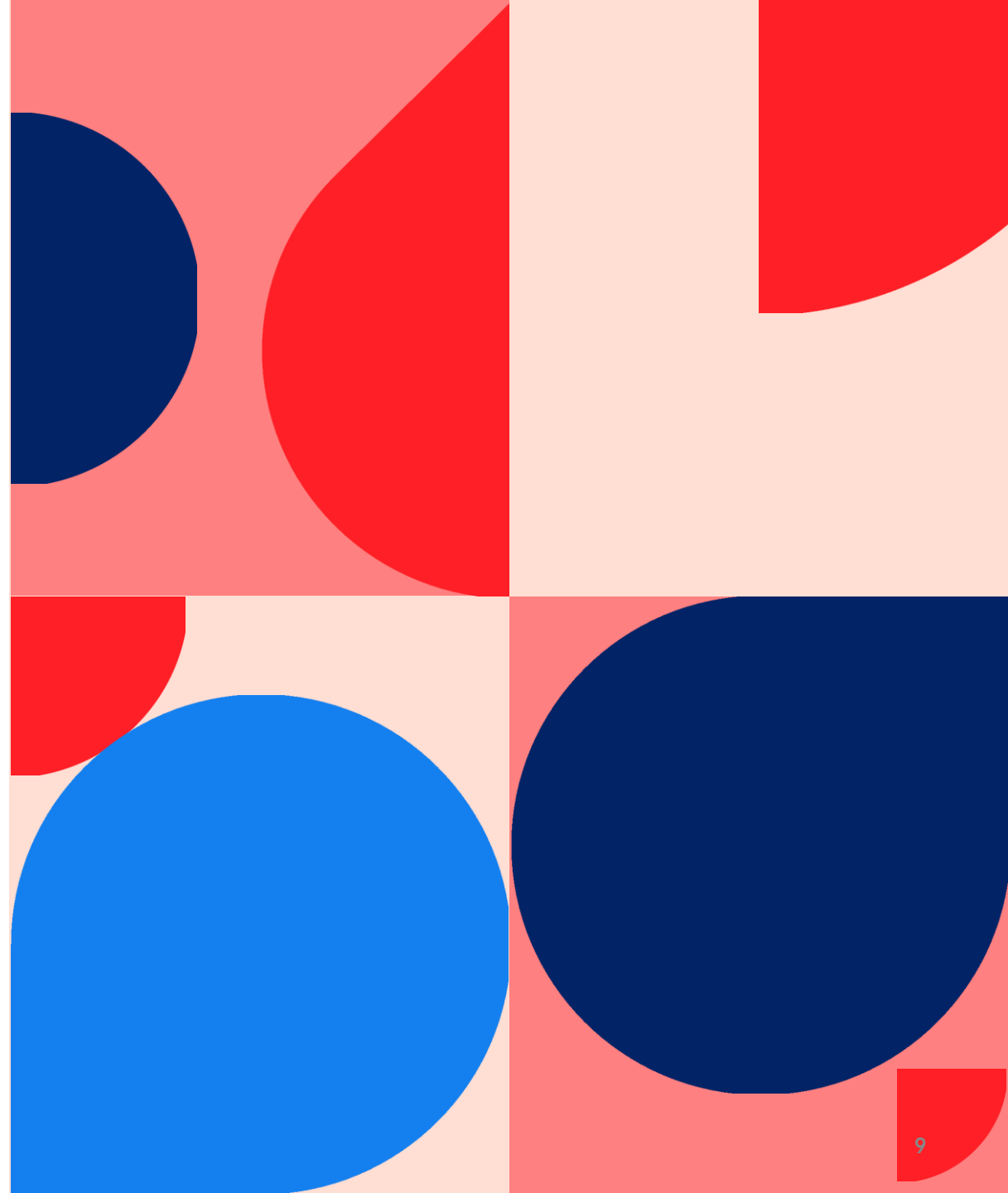
Thalidomide : nouveau médicament hypnotique

Pris en début de grossesse, pour insomnies

AMM non accordée en France

Évaluation en vue du remboursement / fixation du prix

Haute autorité de santé (HAS)
Commission de la Transparence



Accès au remboursement et prix

Inscription sur une liste positive

Une liste d'agrément aux collectivités

Une liste pour l'accès au remboursement des produits délivrés dans les pharmacies

Inscription sur ces listes

Avis consultatif de la Commission de la Transparence (service médical rendu)

La CT, un comité d'évaluation indépendant composé de praticiens

Décision du Ministre de la santé et de la sécurité sociale

Prix

Régulé, sur la base de l'avis de la CT (amélioration du service médical rendu et population cible)

Et selon convention définie entre l'entreprise du médicament et le Comité Economique des Produits de Santé

Autorisation de mise sur le marché

Critères :

- Qualité pharmaceutique
- Efficacité
- Sécurité



Décision

ANSM
Commission Européenne

Accès au remboursement

Critères :

- Service médical rendu (SMR)
- Appréciation du progrès (ASMR)

Avis de la
Commission de
la Transparence



CEPS

Comité économique des
produits de santé

Prix



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministères santé et
sécurité sociale

Décision
inscription



UNCAM

Union Nationale des Caisses
d'Assurance Maladie

Taux de prise
en charge

Évaluation du médicament par la CT (HAS)

éléments pris en considération

Caractéristiques de la maladie (gravité...)

Efficacité, tolérance (niveau de preuve, quantité de l'effet observé, pertinence clinique)

Des données des essais à la situation en vie réelle

Autres traitements disponibles

Évaluation comparative avec les autres moyens thérapeutiques disponibles (médicaments, autres thérapeutiques)

Impact du médicament sur la santé de la population et sur l'organisation du système de soins (ISP)

Population cible

Accès au remboursement

SMR: service médical rendu

Question : Le médicament a t-il suffisamment d'intérêt thérapeutique pour être pris en charge par la solidarité nationale?

Le Service Médical Rendu (SMR)

SMR insuffisant – proposition de ne pas l'inscrire ou de le sortir des listes

SMR suffisant – proposition de l'inscrire ou maintenir sur les listes

Important	65%
Modéré	30%
Faible	15%

Progrès dans la prise en charge

ASMR: amélioration du service médical rendu

Question: Le médicament améliore-t-il la situation clinique des patients par rapport aux traitements disponibles ?

Critère : « ASMR » Amélioration du Service médical rendu

Amélioration	Majeure	ASMR I
	Importante	ASMR II
	Modérée	ASMR III
	Mineure	ASMR IV
Pas d'amélioration	Absence	ASMR V

Fixation/Réévaluation du prix

Comité économique des produits de
santé CEPS



Prix des médicaments

Sur la base de l'avis de la commission de la transparence

Progrès

ASMR I à III : prix européen

ASMR IV à V : prix négocié

Population cible

Comparateurs cliniquement pertinents

Conventions Entreprises du médicament – CEPS non publiques

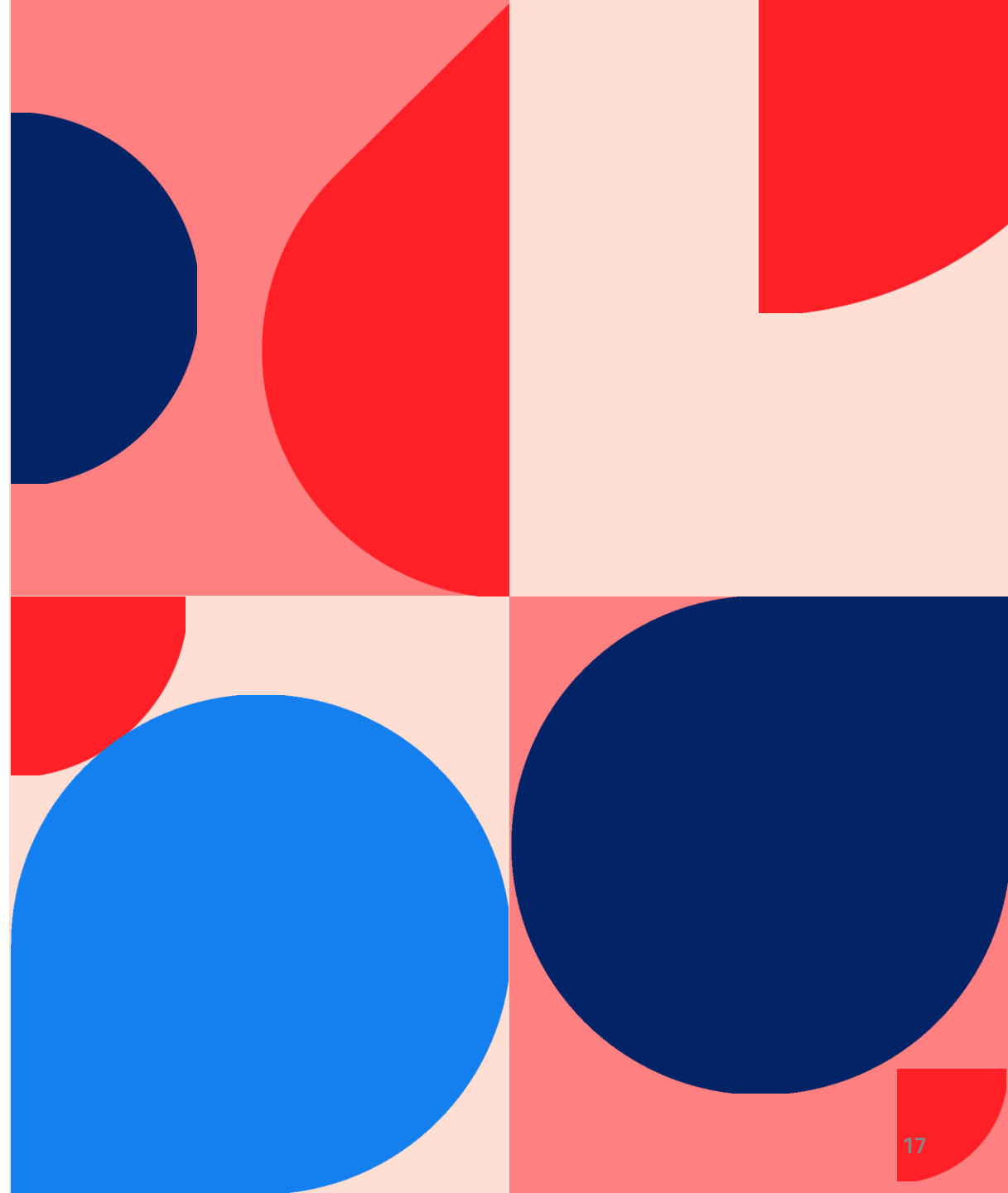
Prix facial public > prix réel (remises, marges arrières, ...)

Prix français important pour les négociations dans les autres pays – prix référence

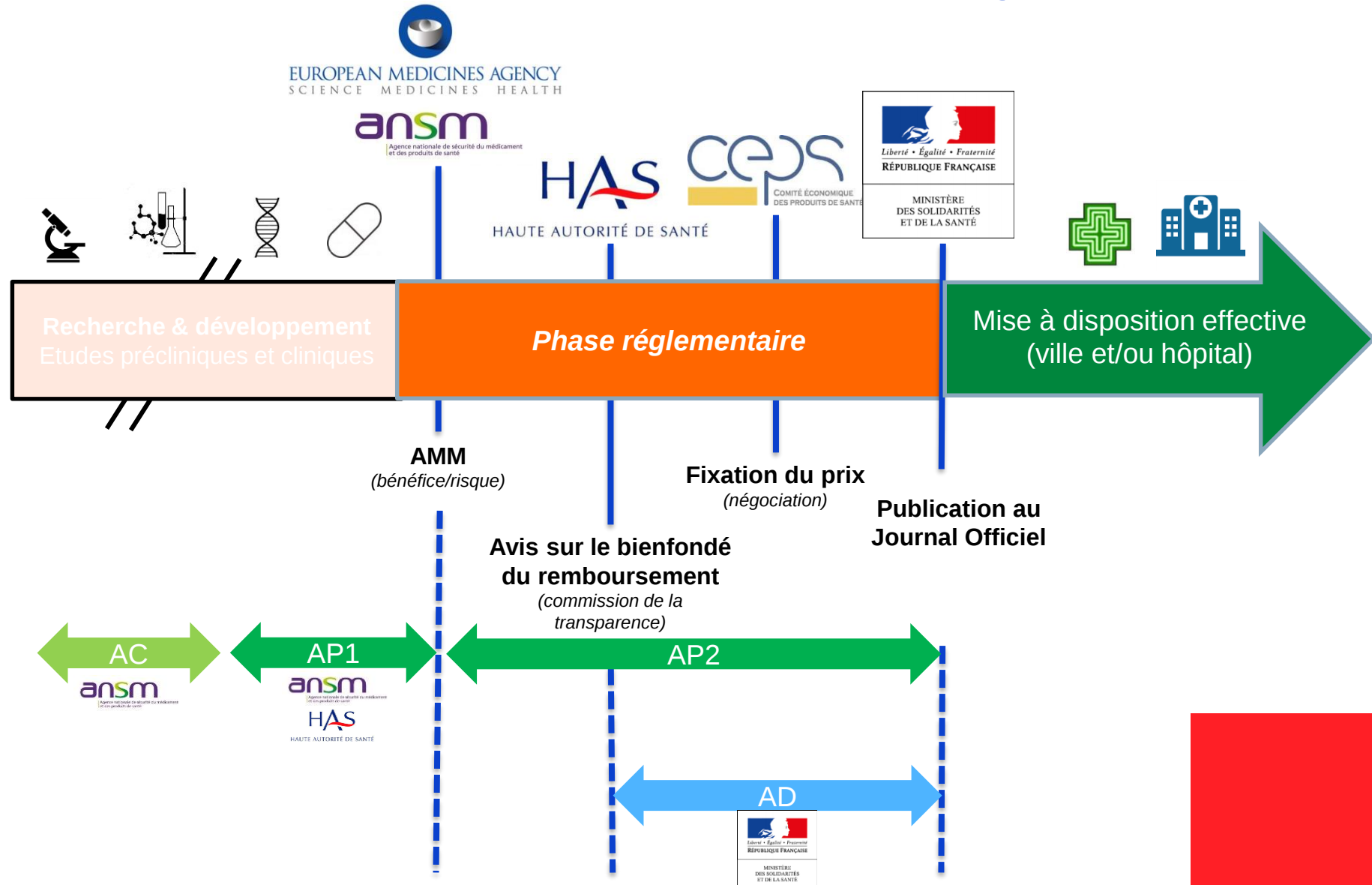
Objectifs ONDAM enveloppe médicament évoluant peu

Effort de prix sur les médicaments matures pour payer l'innovation

Innovations et accès anticipés dérogatoires



Innovations & Accès anticipés dérogatoires



Réforme AC/AP

LFSS 21 Art 78; PLFSS 22 Art 35

Réforme AD

PLFSS 22 Art 38

AC : accès compassionnel; AD : accès direct; AP1 : accès précoce pré AMM; AP2 : accès précoce post AMM

Accès précoces

Les grandes lignes

4 conditions :

Le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes

Il n'existe pas de traitement approprié disponible

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Recueil de données

L'autorisation d'accès précoce implique un recueil de données par les prescripteurs et les patients sous la responsabilité du laboratoire.

Ces données doivent régulièrement être remises à la HAS pour être évaluées

Accès précoces

De premiers résultats qui interrogent ...

Médicaments évalués en droit commun en 2023, et ayant bénéficié préalablement d'une autorisation d'accès précoce

ASMR - Progrès

27% - ASMR5 = Absence de progrès

54% - ASMR4 mineure

19% - ASMR3 modérée

SMR - Remboursement

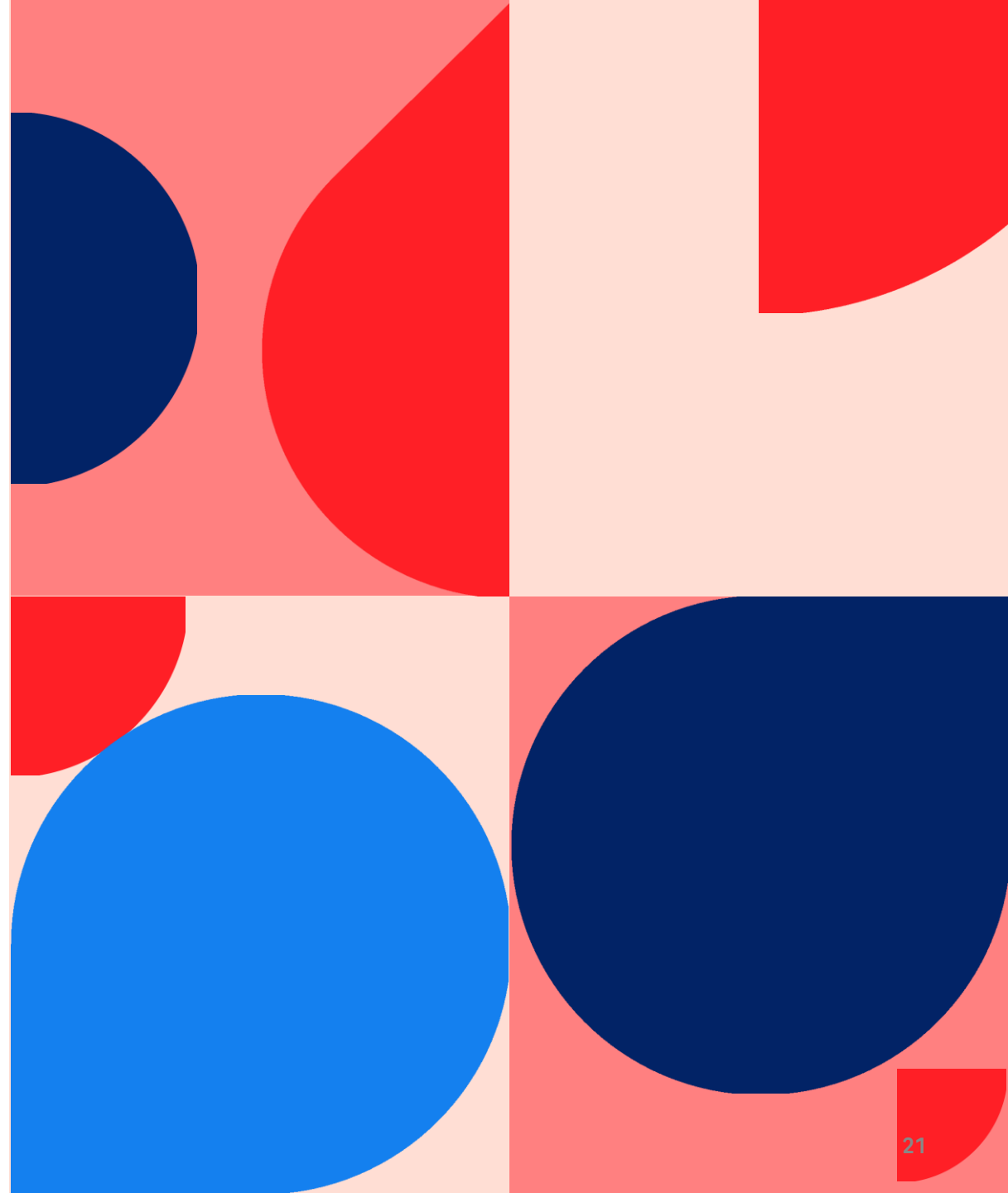
76% - Important

11% - Modéré

11% - Faible

Un cas de SMR insuffisant

**Mise à disposition effective
ville et/ou hôpital**



Patients ambulatoires - disponibilité officine ville

La règle

Médicaments remboursés – prix fixé

Médicaments en vente libre – prix libre

Rétrocession depuis la PUI – L'exception

Liste des médicaments rétrocédés - Prérogative récente de l'ANSM

Art. R. 5126-58.-Relèvent de la liste mentionnée au 1° de l'article L. 5126-6, les médicaments :

« 1° Inscrits à l'initiative du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, **pour des raisons de santé publique dans l'intérêt des patients non hospitalisés, lorsque leur dispensation au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie pour des raisons tenant à des contraintes de dispensation, d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance ;**

« 2° Inscrits d'office, par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;

« 3° Réputés inscrits, dans les conditions prévues à l'article R. 5126-60.

Patients hospitalisés – disponibilité pharmacie à usage intérieur (PUI)

Prix libre à l'hôpital – Code des marchés publics

Règle: coût des médicaments inclus dans le forfait de prise en charge (T2A, GHS)

Exception: médicaments très onéreux, innovants, remboursés en sus des GHS

Dépenses en produits de santé des hôpitaux – titre 2

2^e poste de dépenses, après les dépenses en personnel non médical (titre 1), et avant les dépenses en personnel médical

CHU Rouen – 200 M€ /an

Les achats des produits de santé

Gains achats recherchés – maîtrise des dépenses

Massification des achats

Achats groupés au sein des GHT (groupement hospitalier de territoire)

Opérateurs nationaux – UNI-HA, RESAH Ile de France, UGAP

Opérateurs régionaux – faiblesse normande

Achats locaux (dispositifs médicaux spécifique d'organe)

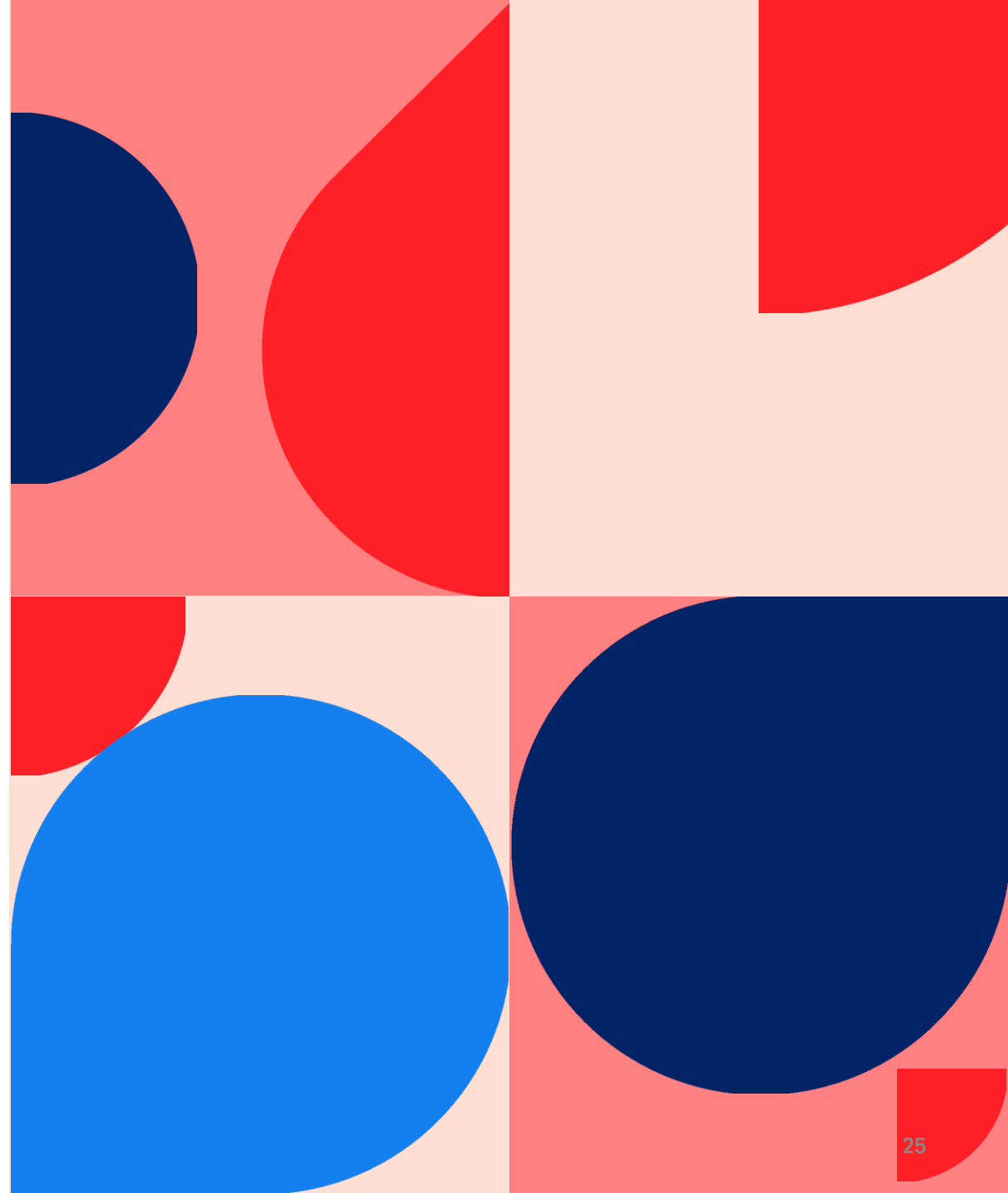
Critères de choix – cliniques, techniques, économiques

Evolution nécessaire et souhaitée des critères

Impact écologique

Souveraineté, sécurité d'approvisionnement

Pénuries – dépendance - souveraineté



Les pénuries – un phénomène ancien qui s'accroît

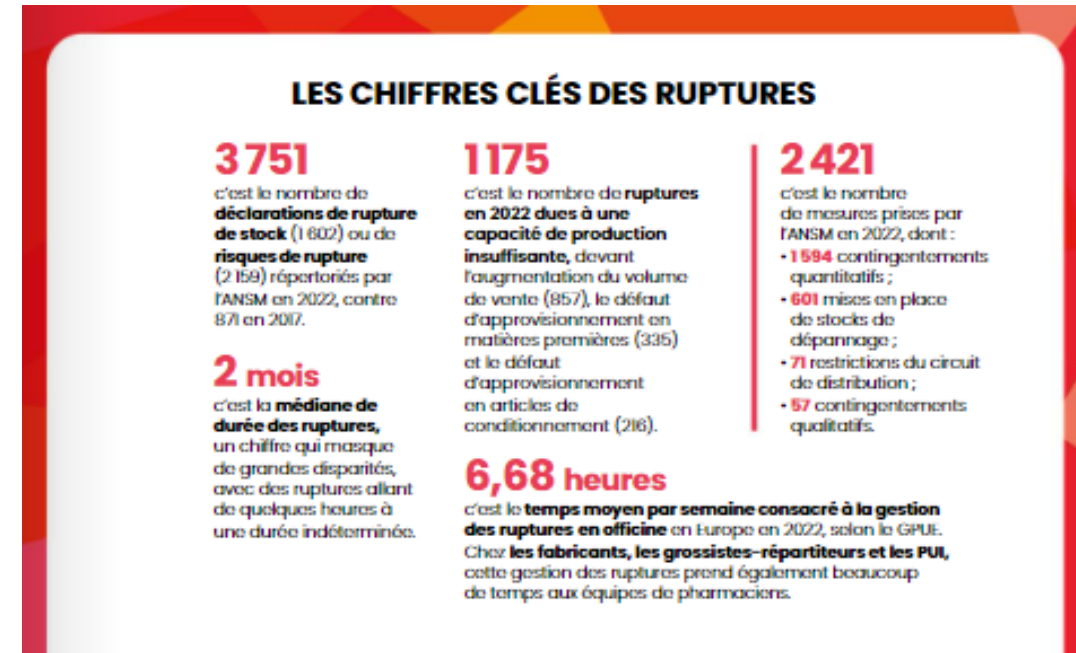
2011: premiers travaux documentant les ruptures

Une aggravation marquée dans le temps

X10 entre 2008 et 2017

Accélération depuis 2018 avec aggravation depuis la crise COVID

Déclarations de ruptures et risques de rupture :
3751 en 2002, contre 871 en 2018



Les pénuries – Gammes thérapeutiques touchées

Toutes gammes confondues

Médicaments matures

Médicaments à utilisation saisonnière
plus marquée

Médicaments innovants à utilisation
détournée



Les pénuries – Conséquences

Source d'anxiété majeure pour les patients

Facteur de non adhésion au traitement

Possible perte de chance pour les patients – iniquité

Mobilisation forte des acteurs de la chaîne

Impact qualité du travail/QVT des pharmaciens en première ligne

6 agressions de pharmaciens en lien avec une pénurie de médicament

Les pénuries – Des causes multiples ... (1/6)

Une explosion de la demande mondiale

Consommation de médicaments: + 36% entre 2012 et 2022

Dynamiques démographiques fortes de certaines régions du Monde (Inde, Pakistan, Nigéria, RD Congo, Ethiopie, Indonésie, Egypte, Etats-Unis)

Vieillissement de la population – pathologies chroniques, poly médication

Progrès de l'accès à la santé et des dispositifs de protection sociale dans le Monde (dont Chine)

Innovations thérapeutiques

Les pénuries – Des causes multiples ... (2/6)

Une vulnérabilité croissante des chaînes de production

Concentration des fabrications de principes actifs (PA) dans les zones à bas coût

80% des PA des médicaments distribués en France – Chine/Inde

Dysfonctionnement sur les sites de production

Tension dans les circuits d'approvisionnement

Crises sanitaires ou géopolitiques (COVID-19, guerre Ukraine)

Hausse imprévisible de la demande (épidémies, catastrophes naturelles)

Possibilité de substitution limitée voire impossible

Les pénuries – Des causes multiples ... (3/6)

Un contexte économique en évolution

Effets de la situation sanitaire et du contexte géopolitique sur la chaîne d'appro

Ruptures dans les processus de fabrication liés aux aléas géopolitiques

Inflation générant des coûts croissants modifiant les stratégies de production

Médicaments matures délaissés au profit des médicaments innovants

Industriels pharmaceutiques implantés en France tournés vers l'export

50% du CA, versus 20% en 1990

Les pénuries – Des causes multiples ... (4/6)

Désindustrialisation en France depuis 40 ans

Médicaments produits en France représentent 1/3 de la consommation

Passage de premier producteur européen à 5^e aujourd'hui

Forte dépendance concernant les médicaments matures & génériques, du fait d'une production hors Europe de la majorité des PA

France peu attractive dans la production de médicaments innovants

Nombre d'entreprises de l'industrie pharmaceutique

249 en 2020, contre 365 en 1980

271 sites en 2021

Les pénuries – Des causes multiples ... (5/6)

Consommation excessive, marquée par un mésusage

7^e position mondiale

Consommation élevée en antibiotiques

Recours systématique au paracétamol en cas de douleur

Utilisation forte de psychotropes, anxyolytiques

Mésusage dans l'utilisation des médicaments du reflux (IPP), ...

Utilisation détournée récente d'une classe d'antidiabétique au profit de cures d'amaigrissement

Les pénuries – Des causes multiples ... (6/6)

Un modèle économique du médicament en question

Innovations thérapeutiques vs médicaments matures

Enveloppe globale fermée et peu évolutive

Baisse de prix

Clause de sauvegarde* appliquée sans nuance sur toutes les classes

Impact majeur sur la rentabilité des PME et façonniers, majoritairement positionnés sur les médicaments matures

* Versement d'une contribution à l'assurance maladie lorsque leur CA réalisé en France au titre des spécialités remboursables augmente plus vite que le taux de progression fixé LFSS

Les pénuries – Une législation en marche

Médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MTIM) – 6 000 spécialités !

Stock de sécurité (2-4 mois)

Plans de gestion des pénuries – stocks, prévisions de sites alternatifs, appréciation des risques de rupture, moyens de maîtrise, mesures de gestion en cas de rupture (contingentement, restrictions de circuit de distribution, remobilisation de stocks initialement destinés à d'autres marchés, alternatives, communication, ...)

Restrictions à l'export des grossistes – répartiteurs

Nouvelles attributions des pharmaciens

Substitution possible – conformément à recommandations établies ANSM

Dispensation au détail de médicaments importés pour pallier la rupture

PUI autorisée à dispenser au détail

Préparations hospitalières et officinales spéciales

Les pénuries – L'Europe, l'échelon pertinent (1/2)



Marché mondialisé

Concentration des sources d'approvisionnement en matière première
Concurrence entre états pour se procurer les médicaments essentiels

Échelon européen indispensable pour tenter de

Réguler les flux

Répartir les stocks de sécurité

Relocaliser les sites industriels stratégiques

Le paquet pharmaceutique – 2 textes attendus avant l'été

Les pénuries – L'Europe, l'échelon pertinent (2/2)



Des obligations pour les laboratoires pharmaceutiques

Notifications anticipées des arrêts de commercialisation, retraits temporaires, perturbations d'approvisionnement

Plateforme européenne de suivi des pénuries (EMA), alimentées par

Notifications des laboratoires, mais aussi distributeurs et pharmaciens

Groupe de pilotage des pénuries

Liste commune et limitée de médicaments critiques – ruptures critiques

Entraide entre états

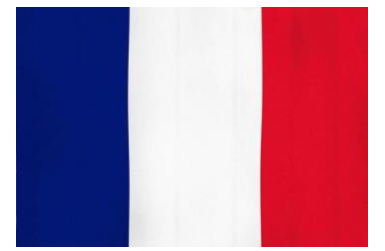
Relocalisation de filières de production

Prise en compte de la sécurité d'appro dans les AO, au même titre que le prix

Incitations financières et fiscales

Création d'établissements publics pharmaceutiques capables de produire des médicaments anciens peu rentables

Les pénuries – L'échelon national (1/2)



Leviers proposés (rapport premier ministre, académie Pharmacie & rapport Sénat)

Renforcer les moyens de l'ANSM – analyse des signaux faibles, et pouvoir de sanction accru

Evaluer l'impact sanitaire et financier des ruptures

Rendre public une liste de médicaments critiques

Exiger l'indentification de sites de production alternatifs, assurer un contrôle de la crédibilité des plan de gestion des pénuries

Evaluer l'opportunité de réserves stratégiques pour les médicaments les plus critiques

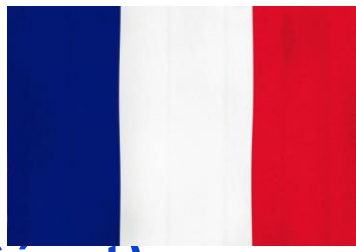
Durcir les conditions d'ouverture des sites des grossistes répartiteurs

Créer un dispositif d'alerte ruptures dans les logiciels métiers des médecins

Favoriser le recours aux préparations réalisées par les pharmaciens

Restaurer la capacité de façonnage de l'AGEPS

Les pénuries – L'échelon national (2/2)



Leviers proposés (rapport premier ministre, académie Pharmacie & rapport Sénat)

Réviser les procédures d'achat public hospitalier (sécurité d'approvisionnement, et achats régionaux)

Refonte du modèle économique du médicament

Mesures de soutien pour les médicaments en échange d'engagements en matière d'approvisionnement

hausse des prix des médicaments essentiels

exclusion de la clause de sauvegarde pour les médicaments critiques

prise en compte de l'intérêt thérapeutique dans la définition des baisses de prix (CEPS)

augmentation de l'enveloppe médicament (ONDAM)

Au niveau Européen, stratégie claire de relocalisation, et coordination des prix

CEPS: comité économique des produits de santé; ONDAM: objectif national dépense assurance maladie

Les pénuries – Relocalisation

Plan de relocalisation de la production de médicaments essentiels – juin 2023

Liste de médicaments essentiels publiée – controverse +++

50 projets – matière première, produit fini, les deux

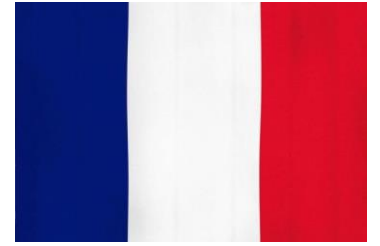
25 projets devant faire l'objet d'investissements prioritaires

8 projets déjà engagés – amoxicilline, propofol, curares, midazolam, morphiniques, anticancéreux)

Incitation et soutien des hôpitaux à l'achat de DM à production relocalisée au niveau européen – achats souverains

Marchés nationaux gants nitriles, masques, poches de perfusion

Les pénuries – les dernières mesures nationales



PLFSS 2024

Extension du cadre des préparations hospitalières spéciales aux cas d'arrêt de commercialisation, avec possibilité de les dispenser à l'officine

Possibilité de réaliser des préparations officinales spéciales, pour certaines officines

Dispensation à l'unité, obligatoire en cas de rupture, quand la galénique le permet

Dispensation conditionnelle obligatoire avec réalisation de TROD en cas de rupture

Interdiction de prescription d'antibiotiques en téléconsultation en cas de pénurie

Soutien au maintien sur le marché des médicaments matures – obligation d'entamer les démarches pour trouver un repreneur

Feuille de route ministérielle 2023-2027 ...



Les pénuries – Focus modèle économique

Réaffirmer la place essentielle de certains médicaments « matures »

Ne pas opposer « innovations » et « médicaments matures »

S'accorder sur une liste de médicaments essentiels – comment?

Appliquer des mesures incitatives sur ces médicaments essentiels

Hausse de prix, exclusion des clauses de sauvegarde

Relocalisation en Europe de la production

Incitation à l'achat souverain des hôpitaux (critère sécurité d'approvisionnement, circuit court – transition écologique) – mécanismes de compensation

Évolution à la hausse nécessaire de l'ONDAM médicaments

Afin de ne pas payer l'innovation par des baisses de prix des médicaments matures



RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : causes, actions de prévention et de résolution

POINTS DE RUPTURE

POUR L'EXPLOITANT ET LE FABRICANT

- Risques majorés de **rupture de principes actifs et de produits finis** en raison de la délocalisation de leur production
- Augmentation de la **demande mondiale** en médicaments et dispositifs médicaux
- **Pénuries de matières premières** pour les composants ou conditionnements de DM et des médicaments



ACTIONS DE PRÉVENTION

- Établissement de la **liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)**
- Établissement des **plans de gestion des pénuries (PGP)** pour les MITM
- Création des **stocks de sécurité de deux mois minimum** pour les MITM
- Utilisation du DP-Ruptures pour **répondre aux signalements des officinaux**.
- Identification des **sources alternatives** de principe actif et de site de production

ACTIONS EN CAS DE TENSION

- **Déclaration à l'ANSM des (risques de) ruptures de stock de MITM**, communication de l'état de ses stocks et approvisionnements, et mise en œuvre des solutions alternatives appropriées
- **Activation des dispositions décrites dans le PGP** (ex : contingentement, importation, médicament alternatif...)
- Mise en œuvre d'un **centre d'appels d'urgence accessible aux pharmaciens** permettant d'assurer des dépannages d'urgence
- Mise en œuvre des **mesures d'urgence** conjointement avec l'ANSM
- **Augmentation des cadences de production**, dans la mesure du possible

POUR LA DISTRIBUTION EN GROS

- Ruptures dans le **circuit d'acheminement des médicaments** (grèves, crises sanitaires, aléas fret aérien, accident de transport...)
- **Défaut d'information anticipée** en amont (fabricants) et en aval (dispensateurs)



- **Gestion du stock** de certains laboratoires par les dépositaires et **obligation de service public** pour les grossistes-répartiteurs (détenir 15 jours de stock et les 9/10^e des présentations)
- Dans les territoires d'outre-mer, détenir **deux mois de stock**
- Surveillance des **ventes anormales**
- Participation au **système d'astreinte** interentreprises

- Mise en œuvre de **mesures permettant d'assurer une répartition adaptée au cas par cas** (ex : contingentement, arrêt de la vente en direct...)
- **Information à l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement** dont il n'a pas déjà été informé par l'exploitant ou l'ANSM
- Vente interdite des MITM **en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation**

POUR L'OFFICINE ET LES PUI

- **Défaut d'information anticipée** sur les risques de rupture
- **Possibilités limitées de réaliser des préparations spéciales**
- Gestion complexe des **stocks et des commandes**



- Utilisation du DP-Ruptures pour **signaler les ruptures d'approvisionnement**
- Possibilité de **signaler à l'exploitant des tensions d'approvisionnement** dont il n'a pas déjà été informé

- Substitution par des **alternatives thérapeutiques conformément aux recommandations de l'ANSM**, ou en accord avec le médecin
- Possibilité de réaliser de manière **dérogatoire des préparations magistrales** (ex : amoxicilline en décembre 2022)
- Pour les pharmaciens hospitaliers, **concertation directe avec les médecins pour trouver des protocoles de substitution**
- Possibilité pour les pharmaciens hospitaliers de réaliser des **préparations hospitalières spéciales**^(*)
- Mise en œuvre d'autres **mesures d'urgence** prises par l'ANSM

(*) En attente des textes réglementaires.