

Semper

LUXEMBOURG

CONGRESS

BELGIAN HEART RHYTHM MEETING 2022

- Exploration génétique et mort subite
- La Life Vest dans les arythmies ventriculaires
- Ablation de FA au-dessus de 75 ans
- FA et NOAC
- Le futur du pacing
- Le lien entre cancer et fibrillation auriculaire

Pharmacie 2030
Une vision pour la pharmacie d'officine

Indisponibilités
de médicaments:
quelles pistes?

INTERVIEW



DR LAURENT GROBEN

RECHERCHE

Les allergies, un allié contre le cancer?

FOCUS

Etude PEGASUS - l'apport du pegcétacoplan dans l'HPN

Galápagos



Jyseleca®
filgotinib

Indisponibilités de médicaments: quelles pistes?



Le phénomène est croissant et complique considérablement la vie des médecins et plus encore des pharmaciens. Mais quelle est son ampleur? Et surtout, quelles sont les réponses envisageables pour le Grand-Duché? Nous faisons le point avec Sonia Franck, Secrétaire Générale de IML (Innovative Medicines for Luxembourg), qui fédère l'industrie du médicament innovant.

Semper Luxembourg: De quoi parlons-nous exactement, en termes de chiffres?

Au Luxembourg, il n'existe à ce jour pas de site permettant de consulter toutes les indisponibilités de médicaments. Cependant, en l'absence d'une base de données nationale ouverte sur les indisponibilités au Grand-Duché, les données publiées et mises à jour de manière quotidienne sur pharmastatut.be pour la Belgique sont également pertinentes au Luxembourg. Ainsi, le 23 janvier 2023, le portail belge indiquait que sur les 30 derniers jours, 345 médicaments avaient été temporairement indisponibles.

Au niveau européen, d'autres données intéressantes nous viennent de l'étude de Technopolis, datant de 2021, qui s'est penchée sur le phénomène des

pénuries de médicaments en Europe et leurs causes profondes.

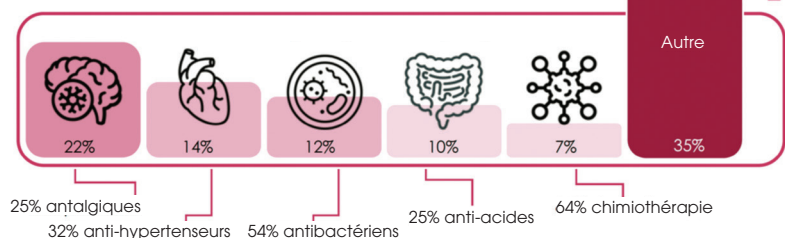
Les notifications concernent à 52% les génériques et biosimilaires (ces médicaments, copies des molécules originales représentent 6% de parts de marché selon l'enquête du conseil à la concurrence, juin 2022). Les classes thérapeutiques le plus touchées sont les antidouleurs (22%), les anti-hypertenseurs (14%) et les antibactériens (12%).

Quelles sont les causes de ces indisponibilités?

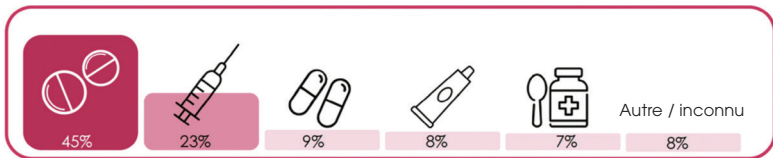
La cause profonde d'une pénurie d'approvisionnement varie d'un cas à l'autre et est souvent multiple, couvrant des difficultés réglementaires, économiques, de fabrication, de qualité et de chaîne d'approvisionnement:

- tension autour de la disponibilité des matières premières,
- tension sur la disponibilité en personnel qualifié dans le secteur de la

Notifications selon les aires thérapeutiques

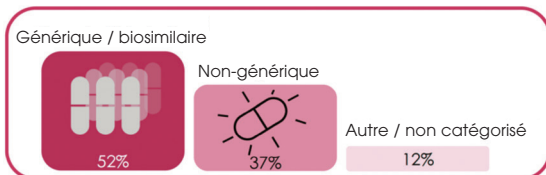


Notifications selon les formulations



- Des problèmes particuliers ont été observés avec:
 - des productions en petits lots et conditionnements
 - des médicaments lyophilisés
- Association faible entre pénurie et forme

Notifications selon les statuts



- La plupart des pénuries sont observées pour les génériques, médicaments anciens et hors brevet
- Association modérée entre pénuries et statut générique

production (COVID et post-COVID), événement ponctuel sur la chaîne de production (incident technique, problème de sécurité, lot non conforme...) qui peut avoir un impact sur la production.

afin de pas recréer ces situations instables pour les médicaments innovants. La concertation et l'écoute sont primordiales.

La pression sur les prix a un impact: les médicaments qui souffrent actuellement de pénurie sont pour la plupart des molécules anciennes, bon marché et génériques.

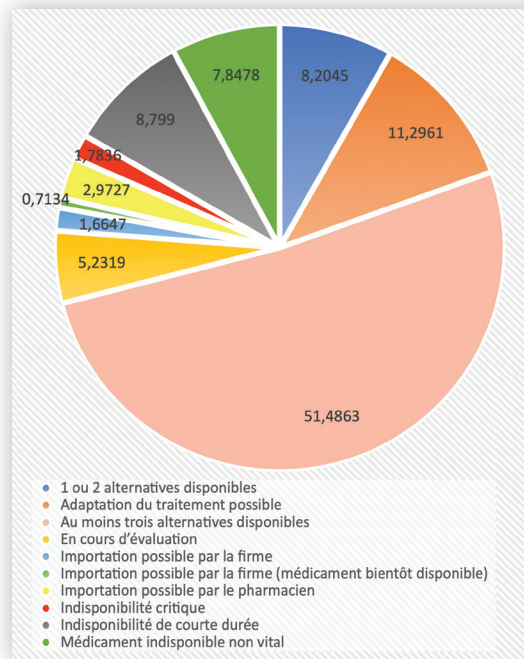
Il n'y a pas de solution simple, et la voie à suivre consiste davantage en un mélange de mesures ajustées qu'en une approche unique. C'est pourquoi, pour s'attaquer à ces différentes causes profondes, l'industrie pharmaceutique innovante conçoit des plans de prévention des pénuries adaptés aux spécificités de chaque produit.

On le voit aujourd'hui, cette délocalisation présente des risques. Il importe aujourd'hui de s'assurer de l'impact à long terme des mesures envisagées

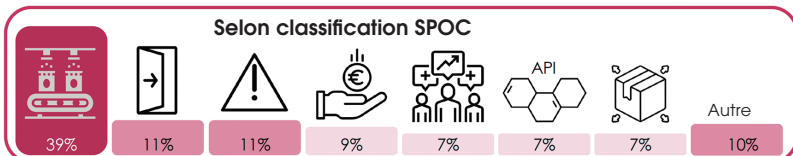
En plus du manque de transparence à tous niveaux de la chaîne de pro-

duction et de délivrance des médicaments, la compréhension des causes profondes est obscurcie par le manque de données consolidées à tous niveaux.

Le graphique ci-dessous, d'après pharmastatut.be, résume l'impact des indisponibilités des médicaments sur les patients. Dans la plupart des cas, il existe au moins une alternative ou le traitement peut être adapté (dans 51,5% il y a au moins trois alternatives, dans 8,2% il y a au moins une alternative et dans 11,3% le traitement peut être adapté). En même temps, il est important de noter que les indisponibilités critiques portent sur 1,8% du total des médicaments indisponibles.



Causes initiales rapportées des pénuries



- 16 pays enregistrent des données sur les causes initiales mais de façon mal standardisée
- Enregistrement empirique du rôle des quotas et de l'importation parallèle: pas de données
- La pression sur le prix et les tenders augmentent la fragilité de la chaîne du médicament
- Pas de lien clair entre le type de produit et la cause de la pénurie

Il existe des indisponibilités liées au contingentement par pays. Quel en est l'impact pour le Grand-Duché de Luxembourg?

Qu'il n'y ait aucun doute sur le sujet: les entreprises pharmaceutiques souhaitent évidemment que leurs produits soient toujours disponibles lorsque les patients en ont besoin. La lutte contre les pénuries de médicaments ne se limite pas à la bonne volonté d'un des acteurs sur le ter-

Impact des indisponibilités (au 23 janvier 2023)

1 ou 2 alternatives disponibles	8,2%
Adaptation du traitement possible	11,3%
Au moins trois alternatives disponibles	51,5%
En cours d'évaluation	5,2%
Importation possible par la firme	1,7%
Importation possible par la firme (médicament bientôt disponible)	0,7%
Importation possible par le pharmacien	3,0%
Indisponibilité critique	1,8%
Indisponibilité de courte durée	8,8%
Médicament indisponible non vital	7,8%

rain. Au Luxembourg, la Division de la Pharmacie et des Médicaments, en concertation avec tous les acteurs de terrain, a pris l'initiative de travailler collectivement pour approvisionner les pharmaciens et les patients en temps utile.

Les entreprises stockent les médicaments avec prudence afin de pouvoir approvisionner directement les pharmaciens et de garantir la disponibilité pour les patients luxembourgeois (système de quotas).

Le climat d'investissement en Europe rend toutefois cet exercice complexe. Il est difficile de concilier la forte pression à la baisse sur les prix des médicaments, la libre circulation des marchandises au sein de l'Union et, enfin, les normes de qualité élevées qui sont imposées aux médicaments dont le processus de production est très complexe.

La pression sur les prix est-elle un frein à une production européenne?

Le maintien de la production locale en Europe est un défi majeur pour tous les secteurs industriels. Les coûts salariaux et énergétiques plus élevés signifient que la production à bas prix n'est pas compétitive et que ces activités sont déplacées vers d'autres parties du monde. Le secteur pharmaceutique n'échappe pas à cette dynamique. Seules les activités à forte valeur ajoutée, qui nécessitent aussi beaucoup de connaissances spécialisées, y échappent pour l'instant.

Mais l'absence de production locale n'est pas seulement une réalité économique, et en raison des fréquentes réductions de prix imposées par les Etats pour les médicaments dont le brevet est arrivé à échéance, les entreprises ne sont parfois plus en mesure de maintenir le médicament disponible. Celui-ci disparaît alors définitivement du marché luxembourgeois, ce qui peut parfois être néfaste pour les patients luxembourgeois.

Quid de la libre circulation des marchandises dans le domaine du médicament?

Les médicaments au Luxembourg doivent pouvoir circuler conformément à la libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne. Comme le prix d'un médicament est déterminé par le gouvernement de chaque pays membre, on observe des flux depuis les pays où les prix sont peu élevés vers

les pays où ils sont vendus plus chers: nous appelons cela l'exportation parallèle. Différents acteurs tels que les grossistes-distributeurs en tirent profit, mais ils ont également l'obligation légale d'approvisionner le marché local.

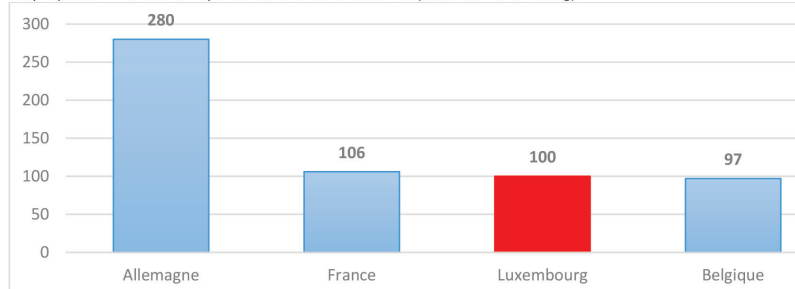
Cette situation est parfois difficile à concilier. Le système de quotas évoqué plus haut tente de résoudre ce problème, mais il est souvent impossible pour les firmes pharmaceutiques de prévoir rapidement suffisamment de stock en cas de fuite à l'exportation. L'augmentation de la production n'est pas si simple.

Quelles sont les ambitions et attentes d'IML (Innovative Medicines for Luxembourg)?

Le problème est complexe et nous pensons que seule une réponse européenne multilatérale pourra apporter des solutions aux prescripteurs, pharmaciens et patients. IML demande que toute solution politique future soit élaborée et mise en œuvre proportionnellement au risque, en tenant dûment compte des effets non intentionnels de la mesure et, surtout, en s'appuyant sur des preuves solides de la nature de la pénurie. Il s'agit d'un équilibre délicat à atteindre dans un environnement complexe où les informations sont rares et où toute mesure bien intentionnée peut également entraver l'accès des patients aux médicaments. L'industrie présente des propositions concrètes pour répondre à l'objec-

Illustration des différences de prix dans les pays limitrophes

Graphique 8 : Prix ex-usine moyen de l'échantillon en base 100 (base 100= Luxembourg)



(Source: Conseil à la concurrence, juin 2022):

tif de la Commission de renforcer la sécurité d'approvisionnement, articulées autour de 5 points saillants:

1. Un système européen harmonisé de prévention et d'atténuation, basé sur la définition standard d'une pénurie, et un système informatif européen interopérable de surveillance/notification.

Il est essentiel de déployer de manière adéquate des technologies innovantes pour assurer l'interopérabilité des données existantes (système européen de vérification des médicaments (EMVS), services de gestion des substances, produits, organisations et termes référentiels (SPOR), plateforme IRIS de l'Agence européenne des médicaments, etc.) sur la base de normes européennes (définition) afin d'éviter les doublons et d'exploiter la richesse des informations disponibles.

2. Une résilience fondée sur la transparence.

L'amélioration de la transparence tout au long de la chaîne d'approvisionnement a le potentiel d'accroître la résilience et de prévenir les pénuries. L'intégration des données disponibles dans d'autres systèmes, tels que les systèmes nationaux de vérification des médicaments (NMVS), IRIS, SPOR et d'autres sources, dans le système de surveillance européen augmentera considérablement la visi-

bilité des autorités et, par conséquent, leur capacité à prendre des mesures appropriées.

3. Une approche fondée sur le risque, axée sur les produits critiques/les pénuries critiques.

Tous les produits ne nécessitent pas le même niveau d'attention, et la diversité des situations exige des réponses adaptées. Les produits présentant un risque élevé de pénurie et/ou dont les pénuries ont un impact négatif potentiel important pour les patients doivent être différenciés et faire l'objet de mesures préventives telles que des exigences différentes en matière de stocks de sécurité et/ou des plans de prévention des pénuries mis à disposition sur demande des autorités.

4. La flexibilité

devrait être appliquée en tant que principe, se traduisant par la mise en œuvre de dispositions réglementaires spécifiques le cas échéant. Par exemple, l'utilisation de la notice électronique d'information du patient (ePIL) pour les produits hospitaliers permettrait une plus grande flexibilité et une allocation plus rapide des fournitures aux pays qui ont besoin de médicaments, et contribuerait à la réduction des pénuries (sous réserve du processus et des approbations du marché local).

5. Maintenir la résilience des chaînes d'approvisionnement mondiales.

Les fournisseurs européens peuvent compter sur la forte empreinte de l'UE en matière de fabrication et de R&D, ainsi que sur un commerce ouvert avec des partenaires fiables. Notre engagement envers la société est un rôle que nous prenons très au sérieux en tant qu'industrie.

L'idéal ne serait-il pas que les médecins soient informés, en tout cas pour les indisponibilités les plus importantes? Comment cela pourrait-il se structurer?

Des solutions sont à l'étude notamment en effet avec pharmastatus.be, en Belgique.

Ainsi, le logiciel du prescripteur pourrait être directement relié à Pharmastatus, de sorte qu'en cas de prescription d'un produit en rupture, le prescripteur en serait informé et pourrait proposer une alternative thérapeutique. C'est un projet impliquant de mettre autour de la table de discussion de la DPM l'industrie pharmaceutique, l'industrie des medical devices, les grossistes, les pharmaciens de ville, les pharmaciens hospitaliers et la CNS.

En Belgique, Pharmastatus s'est construit pas à pas en concertation avec les acteurs impliqués, et s'articule autour de la base de données SAMv2, dont l'utilisation est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2020 comme source d'information pour les prescriptions électroniques.

L'agence belge a ainsi adressé des recommandations pour une utilisation correcte de SAMv2 lors de l'inclusion des données relatives aux médicaments dans les logiciels de prescription des médecins.

Si elles sont applicables et disponibles dans la base de données SAMv2, les informations utiles doivent être visibles pour le prescripteur au moment où il sélectionne un médicament, de manière claire et proactive à côté du conditionnement concerné (par

Des processus de production complexe

Les entreprises pharmaceutiques ne prennent aucun risque en termes de sécurité et de qualité des produits. Les contrôles sont également particulièrement stricts en Europe. Les processus de fabrication des médicaments demandent beaucoup de temps et sont particulièrement fragiles et complexes. La plupart des vaccins, par exemple, ont un processus de production qui dure plus de 18 mois. Il en va de même pour les autres médicaments biologiques développés à partir de cellules vivantes.

Un événement inattendu dans l'une des étapes de ce processus peut entraîner des retards importants dans la livraison du lot suivant. Les conséquences qui en résultent sont des ruptures de stock, pour le marché luxembourgeois mais aussi pour d'autres pays européens ou même non européens. En effet, les médicaments sont rarement produits pour un seul pays, mais pour une région entière, voire le monde entier. Accroître la production en cas d'augmentation de la demande ne peut dès lors se faire du jour au lendemain.

Les matières premières sont souvent rares et doivent être manipulées avec beaucoup de précautions. Le maintien d'un stock de réserve important n'est donc pas justifié et pourrait entraîner une forte pression à la hausse sur les prix, voire une pénurie d'autres médicaments nécessitant les mêmes matières premières.

exemple, sous la forme d'un signe indiquant que des informations supplémentaires sont disponibles).

En cas de problème d'approvisionnement temporaire, apparition d'un symbole indiquant qu'il existe un problème d'approvisionnement temporaire et permettant d'accéder à des informations supplémentaires telles que:

- date de début du problème d'approvisionnement,
- date de fin présumée du problème d'approvisionnement,
- raison du problème d'approvisionnement,
- impact du problème d'approvisionnement,
- informations supplémentaires concernant des médicaments ou des traitements alternatifs.

En cas de fin de commercialisation, une information via un autre symbole indiquant la fin de la commercialisation du conditionnement concerné du médicament et permettant d'accéder à des informations supplémentaires telles que:

- raison de la fin de la commercialisation,
- impact de la fin de la commercialisation,
- informations supplémentaires concernant des médicaments ou des traitements alternatifs.

C'est évidemment un système qui bénéficie aux prescripteurs et aux patients.

Il semble que certaines indisponibilités affectent la Belgique sans affecter la France ou l'Allemagne. Une des causes mentionnées est la nécessité des conditionnements spécifiques (langues) pour la Belgique, petit marché. Qu'en est-il? Ceci ouvre-t-il des possibilités de solutions plus structurelles?

Pour permettre une plus grande flexibilité dans la circulation des médicaments d'un État membre à l'autre, en cas de pénurie de médicaments, nous proposons d'inscrire l'exemption de

l'utilisation des langues officielles dans les notices et ainsi d'inclure des moyens modernes de consultation des notices.

En effet, les livraisons de médicaments destinés au marché peuvent être retardées par les modifications requises pour l'emballage, alors qu'en général, le médicament lui-même n'est pas affecté par les changements proposés, et cela occasionne un besoin de réajustement des stocks existants pour intégrer le nouvel étiquetage.

L'utilisation actuelle de l'étiquetage national sur les cartons limite la capacité à répondre à de tels problèmes en déplaçant les stocks de médicaments entre les États membres pour remédier aux pénuries locales en temps utile. Cette possibilité de flexibilité nécessiterait une action nationale pour répondre aux exigences de la législation afin d'atténuer les pénuries potentielles.

Pour les médicaments destinés à l'usage hospitalier, l'inclusion d'une notice dans les emballages est un gaspillage de ressource et cette exigence pourrait être supprimée de la législation. En effet, la notice est destinée à fournir aux patients les informations nécessaires pour qu'ils puissent utiliser en toute sécurité un médicament qu'ils ont acheté ou qui leur a été prescrit. Or un groupe important de produits (agents de contraste, anesthésiques, vaccins, etc.) sont administrés directement par le personnel soignant, dans des circonstances où le patient ne manipule pas du tout le médicament (hôpital). Depuis 2019, le projet pilote e-PIL au Luxembourg a démontré l'intérêt pour retirer ces notices papier.

Pour les autres médicaments (distribués en officine), le remplacement de la notice papier par un code qui renvoie à une notice électronique rendrait immédiatement inutile la nécessité de rappeler les médicaments pour tenir compte des modifications des notices, et le remplacement de la notice physique par un e-PIL a l'avantage de garantir que la notice utilisée par le patient est la version la plus récente.

Passer de la notice à la e-PIL?

En raison des processus de fabrication, il faut souvent plusieurs mois pour que les changements apportés aux notices soient intégrés dans l'emballage physique, alors que la compilation en ligne permet d'éviter les erreurs.

D'autre part, l'utilisation d'un e-PIL offrirait des options supplémentaires pour améliorer la compréhension par les patients de leurs médicaments et de leur mode d'utilisation.

Par exemple, l'e-PIL pourrait être fournie en plusieurs langues, en plus de celles requises au Luxembourg, et les médicaments dont l'utilisation est compliquée pourraient être accompagnés de vidéos démontrant leur utilisation correcte

Comment un outil tel que Pharmastatut.be pourrait-il être décliné au Luxembourg?

La Belgique a été la première en Europe à mettre en place une plateforme informative comme PharmaStatut, qui garantit la transparence sur les causes et la durée de l'indisponibilité d'un médicament, au bénéfice des professionnels de santé et des patients.

Le système belge a pris du temps à se construire et est interconnecté avec des bases de données étendues et ouvertes pour toute la chaîne des médicaments. Ce qui permet de faciliter l'accès, le prix et le remboursement aussi.

IML supporte pleinement la mise en place d'un pharmastatut.lu et aussi la finalisation de la création de l'agence des médicaments au Luxembourg. Pour les membres utilisant déjà pharmastatut.be, l'adoption de cette plateforme pour le Luxembourg serait assez simple, ce qui garantirait la complète adhésion de l'industrie. ■

*Dr Eric Mertens,
pour Semper Luxembourg*