



## Causes, problématiques et solutions des difficultés de livraison et d'approvisionnement des produits pharmaceutiques

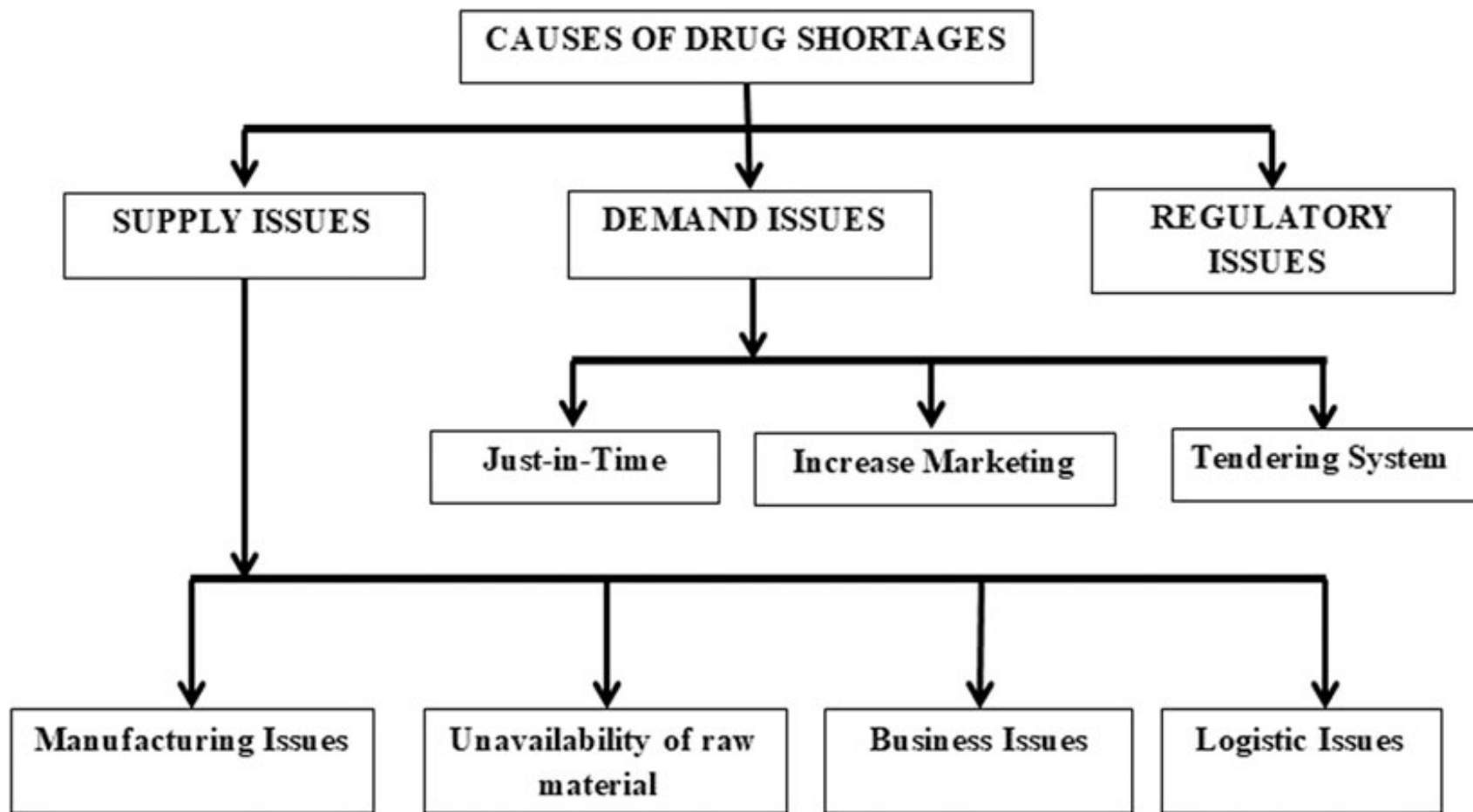
Dr. pharm. Enea Martinelli, Chefapotheker  
Réseau Remed, Genève, 6.6.24

# Des changements fondamentaux sur le marché des médicaments

- La part des médicaments "hors brevet" destinés à une large utilisation augmente fortement.
- L'innovation s'oriente de plus en plus vers les médicaments orphelins/maladies orphelines, les usages ciblés, etc. Aucune diminution de l'innovation n'est perceptible.
- Il n'y a plus beaucoup d'innovation pour l'utilisation à grande échelle.

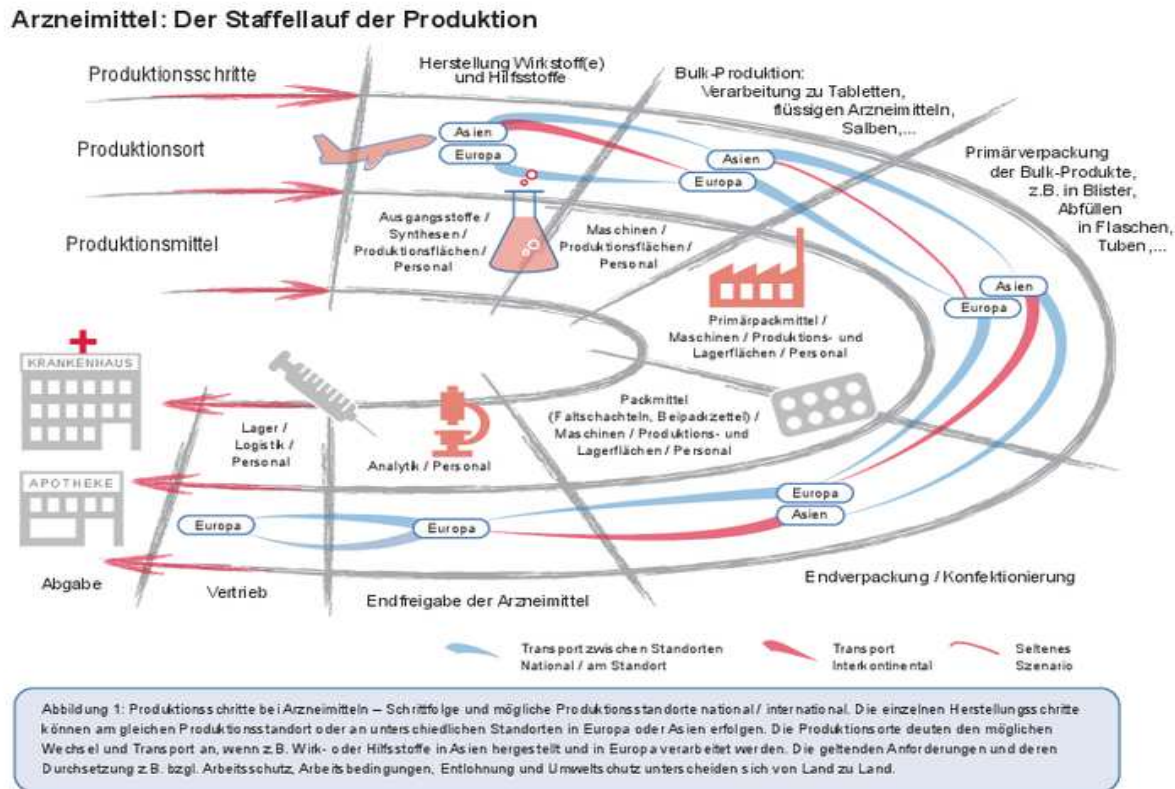
## ■ Situation initiale du marché "hors brevet" des médicaments

- Les API hors brevet deviennent des "biens publics". C'est-à-dire que la motivation pour la responsabilité directe de la garantie de l'approvisionnement est distribuée.
- Les API ne portent plus d'étiquette directe et ne sont plus directement associées à des entreprises.
- La rentabilité des chaînes d'approvisionnement est optimisée et, si nécessaire, des produits intermédiaires ou finaux ou des parties de produits sont abandonnés. D'autres sont là...
- La part "hors brevet" ne cesse d'augmenter (non pas en termes de chiffre d'affaires, mais en termes de fréquence d'utilisation).
- Le design de l'approvisionnement en médicaments n'est pas conçu pour la résilience.....



Source : [Frontiers | Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/journal/article/10.3389/fpharm.2020.00001)

# The fragmentation of production processes



Quelle : <https://www.bpi.de/de/nachrichten/detail/arzneimittelproduktion-im-lichte-der-lieferengpaesse>

By Mariana P. Socal, Kiefer Ahn, Jeremy A. Greene, and Gerard F. Anderson

# Competition And Vulnerabilities In The Global Supply Chain For US Generic Active Pharmaceutical Ingredients

DOI: 10.1377/hlthaff.2022.01120  
HEALTH AFFAIRS 42,  
NO. 3 (2023) -  
©2023 Project HOPE—  
The People-to-People Health  
Foundation, Inc.

## EXHIBIT 1

Top 10 global manufacturers of generic active pharmaceutical ingredients (APIs) for the US market, 2020-21

Country	Facilities		APIs	
	Number	Percent	Number	Percent
India	171	30.3	856	62.1
Italy	60	10.6	455	32.3
China	78	13.8	303	22.0
United States	44	7.8	193	14.0
Spain	27	4.8	189	13.7
Taiwan	9	1.6	120	8.7
Israel	8	1.4	114	8.3
Germany	23	4.1	97	7.0
France	21	3.7	60	4.4
Netherlands	7	1.2	41	3.0
Top 10 total	448	79.3	1,317	95.5
Global total	565	100.0	1,379	100.0

**SOURCE** Authors' analysis of facilities producing generic APIs for the US market during 2020-21 from Cortellis Generics Intelligence data extracted December 31, 2021. **NOTES** Values reflect the number of unique APIs produced in each country. API percentages were calculated over the 1,379 unique generic APIs identified in this study. API percentages may add to more than 100% because the same API may be manufactured in multiple countries.

## EXHIBIT 2

Characteristics of facilities manufacturing generic active pharmaceutical ingredients (APIs) for the US market, 2020-21

Characteristics	Overall*	India	China	Italy	US	p value
No. of facilities	565	171	78	60	44	— <sup>b</sup>
Average no. of APIs produced per facility	8.9	15.3	5.0	10.7	5.8	0.642
Average year of last FDA inspection <sup>c</sup>	2017.5	2018.0	2016.9	2018.3	2017.1	0.023
No. of facilities with FDA warning letter	68	17	11	5	10	0.409
Average no. of international inspectors who surveyed the facility	1.8	2.8	2.6	1.8	0.3	<0.001



**EXHIBIT 3****Key characteristics of active pharmaceutical ingredients (APIs), by number of manufacturing facilities producing the APIs, 2020-21**

Characteristics	Overall	No. of facilities producing the APIs		
		1 facility only	2-3 facilities	4 or more facilities
No. of APIs (percent)	1,379 (100.0)	465 (33.7)	419 (30.4)	495 (35.9)
Average no. of facilities manufacturing each API	3.7	1.0	2.5	7.2
Average year of first ANDA approval <sup>a</sup>	2001.6	1999.1	1998.3	2004.8
Average no. of companies with ANDA approved <sup>b</sup>	4.5	0.94	3.5	8.6
No. of APIs not linked to any company holding ANDA approval	546	318	150	78
No. of APIs by route of administration				
Oral only	623	175	175	273
Injectable only	216	90	71	55
External only	106	46	37	23
Multiple routes	282	50	97	135
Unspecified	152	104	39	9
No. of APIs by therapeutic class				
Neuromuscular	337	99	109	129
Anti-infectives	245	99	77	69
Respiratory and cardiovascular	208	60	58	90
Genitourinary and hormones	182	59	57	66
Alimentary tract and metabolism	172	71	54	47
Hematology and oncology	159	37	44	78
Other	76	40	20	16

**SOURCE** Authors' analysis of facilities producing generic APIs for the US market during 2020-21 from Cortellis Generics Intelligence data extracted December 31, 2021. **NOTES** p values were calculated for comparisons between APIs produced at 1 facility, 2-3 facilities, and 4 or more facilities; obtained by unpaired t-tests and chi-square tests. ANDA is abbreviated new drug application.  $p < 0.001$  for all characteristics except year of first ANDA approval ( $p < 0.01$ ) and number of facilities manufacturing each API (p value not applicable). <sup>a</sup>n = 943 APIs with information. The decimal places in each year represent a fraction of the year. <sup>b</sup>Conditional on having at least one company with an ANDA approval linked to the API; n = 833 APIs.

# Quand un grand fabricant de substances actives explose .... "Pip Taz"

 **People's Daily, China**   
@PDChina Folgen 

**BREAKING:** Explosion of the chemical plant in Shandong on Sat shocked areas within 5km. Casualties not yet known.



07:38 - 22. Aug. 2015

619 Retweets 53 „Gefällt mir“-Angaben



 7  619  53

## Tianjin explosion: Gigantic crater left by Chinese factory accident revealed

Accident has cost nearly £1bn and killed 173 people

Caroline Mortimer | @cjmortimer | Friday 19 August 2016 15:48 BST |  1 comment

   **301** shares

 **Gefällt mir** [Click to follow The Independent Online](#)

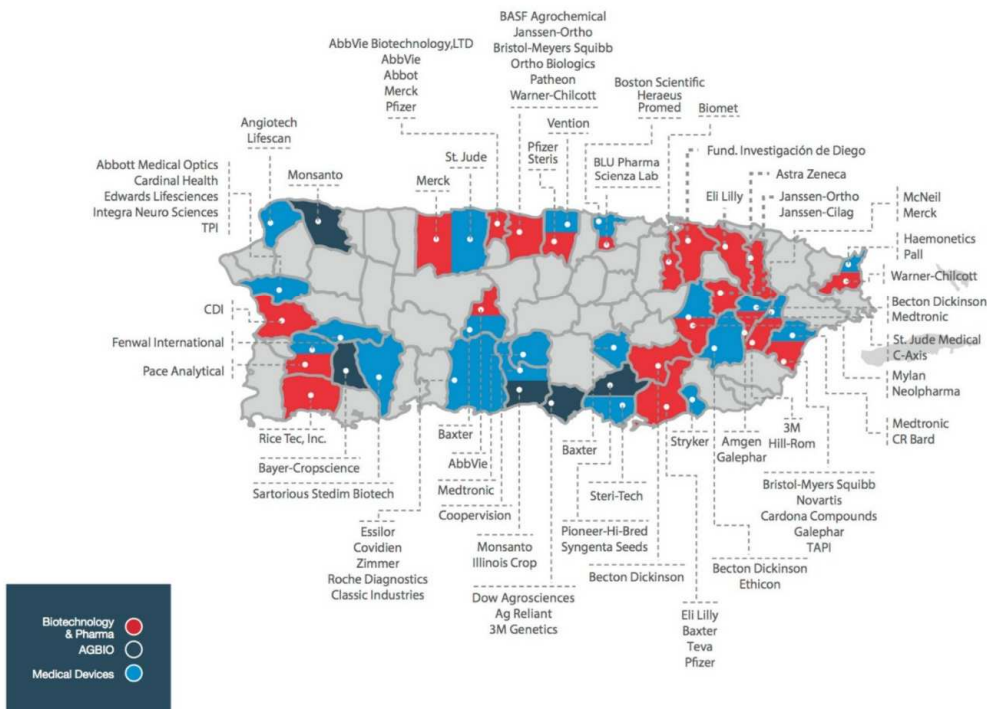


The crater where the factory once stood *EPA*



# Quand l'ouragan "Maria" passe....

## LIFE SCIENCES IN PUERTO RICO



<http://businessinpuertorico.com/en/invest/industry-snapshots/biotechnology>

Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG, [www.spitalfmi.ch](http://www.spitalfmi.ch)

LOSARTAN-ENGPASS IN DEN USA

## NMBA-Verunreinigung: FDA erlaubt erhöhten Grenzwert

STUTTGART - 26.03.2019, 12:15 UHR

0



Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA scheint sich derzeit in einer Zwickmühle zu befinden: Verunreinigtes Valsartan und Losartan oder gar kein Valsartan und Losartan? (b/Foto: picture alliance / AP Photo)

9,82 ppm statt 0,96 ppm NMBA in Losartan. Diesen neuen, deutlich höheren Grenzwert des wahrscheinlich krebserregenden Nitrosamins toleriert die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA vorübergehend. Das gab sie vergangenen Mittwoch bekannt. So soll den andauernden Lieferengpässen begegnet werden, die als Folge eines weltweiten Rückrufs von Sartan-Arzneimitteln im Sommer 2018 auftreten. Bereits vor Kurzem hatte die FDA deshalb beschleunigt ein neues Valsartan-Generikum zugelassen. Warum umgeht die FDA nun ihren eigenen Grenzwert?

## ■ Problématique de base de l'approvisionnement spécifique à la Suisse

- Taille du marché suisse:

En Suisse, quelque chose est un "produit de niche" qui est souvent un produit standard à l'étranger.

-> De-registrement de produits "non économiques".

-> Pas de nouvel enregistrement de produits non économiques.

Exemple Digoxin® : enregistré en CH, disponible en I seulement au double du prix ; L'alternative Digitoxin (disponible en Allemagne et en Autriche) fait défaut depuis longtemps.

## ■ Producteurs de produits de niche

- Certaines ampoules sont produites en très petites quantités ;
- Comme elles sont distribuées dans de nombreux hôpitaux, elles devraient être autorisées.
- La simplification de l'autorisation ne concerne que la documentation clinique.
- Les exigences en matière de procédures de validation, etc. correspondent à celles de la grande industrie.

## ■ Conséquence

- De plus en plus de fabricants de préparations de niche se retirent de la production, car il ne vaut guère la peine, d'un point de vue économique, d'engager des dépenses importantes pour de faibles volumes de vente.
- -> Approvisionnement de remplacement à l'étranger ; toutefois difficile, car les produits y sont en partie exemptés de l'autorisation de mise sur le marché et ne peuvent pas être exportés (p. ex. la quinine).



# Loi fédérale sur l'approvisionnement économique du pays

## - Chapitre 1 Dispositions générales

### - Art. 1 Objet et but

La présente loi régit les mesures visant à garantir l'approvisionnement du pays en biens et services vitaux lors d'une pénurie grave à laquelle les milieux économiques ne peuvent pas faire face par leurs propres moyens.

### - Art. 2 Définitions

Dans la présente loi, on entend par:

- a. *approvisionnement économique du pays*: approvisionnement du pays en biens et services vitaux;
- b. *pénurie grave*: menace considérable pour l'approvisionnement économique du pays risquant de causer, de manière imminente, de graves dommages économiques ou de perturber considérablement l'approvisionnement économique du pays;
- c. *domaines*: unités organisationnelles, composées de spécialistes des milieux économiques, de la Confédération, des cantons et des communes, qui sont chargées de l'exécution de la présente loi;
- d. *mise sur le marché*: remise, à titre onéreux ou gratuit, de biens vitaux dont le stockage a été rendu obligatoire.

### - Art. 3 Principes

<sup>1</sup> L'approvisionnement économique du pays incombe aux milieux économiques.

<sup>2</sup> Si les milieux économiques ne peuvent garantir l'approvisionnement économique du pays en cas de pénurie grave, la Confédération et, au besoin, les cantons prennent les mesures nécessaires.

<sup>3</sup> Les milieux économiques et les collectivités publiques collaborent. Avant que des dispositions d'exécution ne soient édictées, il faut examiner si l'approvisionnement économique peut être garanti par des mesures volontaires prises par les milieux économiques.

### - Art. 3 Principes

<sup>1</sup> L'approvisionnement économique du pays incombe aux milieux économiques.

<sup>2</sup> Si les milieux économiques ne peuvent garantir l'approvisionnement économique du pays en cas de pénurie grave, la Confédération et, au besoin, les cantons prennent les mesures nécessaires.

<sup>3</sup> Les milieux économiques et les collectivités publiques collaborent. Avant que des dispositions d'exécution ne soient édictées, il faut examiner si l'approvisionnement économique peut être garanti par des mesures volontaires prises par les milieux économiques.

## «Importance vitale»

- FONES : Médicaments vitaux (Ordonnance bureau de notification)

<sup>2</sup> Sont réputés vitaux les médicaments à usage humain autorisés par l'Institut suisse des produits thérapeutiques:

- a. qui ne sont pas ou guère substituables, et
- b. dont l'absence prolongée aurait de graves conséquences sanitaires.

- FDA: Medicaly necessary product

Any drug product that is used to treat or prevent a serious disease or medical condition for which there is no other adequately available drug product that is judged by medical staff to be an appropriate substitute.

- WHO: **Essential medicines**, as defined by the World Health Organization (WHO), are the **medicines** that "satisfy the priority health care needs of the population". These are the medications to which people should have access at all times in sufficient amounts.



## The selection and use of essential medicines 2023

Web Annex A

### World Health Organization Model List of Essential Medicines

23rd list  
(2023)



Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of a population. They are selected with due regard to disease prevalence and public health relevance, evidence of efficacy and safety and comparative cost-effectiveness. They are intended to be available in functioning health systems at all times, in appropriate dosage forms, of assured quality and at prices individuals and health systems can afford.

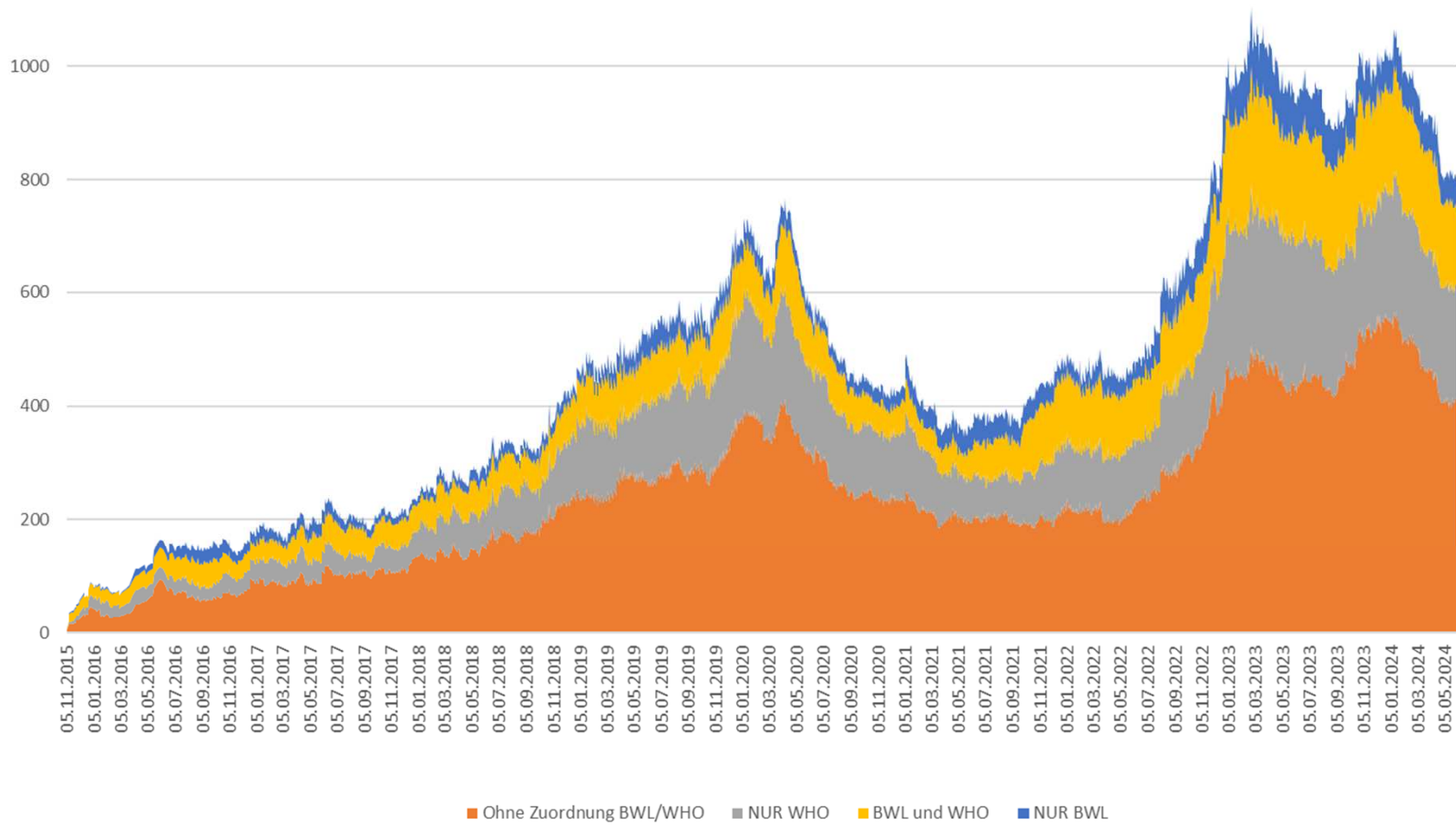


## Model List of Essential Medicines



Found 1311 recommendations for 634 medicines and 143 therapeutic equivalents  
Removed medicines and rejected applications are not shown. [Show them](#).

### Affectation aux listes d'approvisionnement 05.11.2015 bis 05.06.2024





## Exemple du groupe ATC N (système nerveux)

Groupe ATC		Nombre de substances actives Règlement OFAE	Nombre de substances actives concernées Drugshortage.ch le 6.8.2019	Nombre de ruptures de stock 6.8.2019	Pénurie de livraison de préparations contenant des "substances OFAE"(selon Drugshortage.ch le 6.8.2019)	Nombre de substances actives OFAE Ordonnance 15.1.2024
N01	Anästhetika	8	4	22	4	9 (+ Propofol)
N02	Analgetika	7	15	36	23	17
N03	Antiepileptika	1 (Lacosamid)	6	21	0	1
N04	Antiparkinsonmittel	0	5	9	0	0
N05	Psycholeptika	2	9	17	1	2 (Midazolam ...)
N06	Psychoanaleptika	0	10	22	0	0
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	1	3	3	0	2 (+ Levomethadon)

Dans ce groupe en particulier, les ruptures de stock ont des conséquences rapides et directement perceptibles pour les patients.

Crises d'épilepsie

Dérèglements psychiques

Dégradation rapide de l'état général (maladie de Parkinson).

# Quelques chiffres (5.6.2024)

## Source: drugshortage.ch

<b>Emballages non disponibles</b>	<b>Produits/Dosages non disponibles*</b>
786	609

\*toutes tailles d' emballages comptent comme une seule pénurie

<b>Nombre de principes actifs concernés</b>
321

### Quelques chiffres :

OFAE*	OFAE/OMS*	OMS*	payé par caisse maladie	durée < 2 semaines	2 à 6 semaines	> 6 semaines - 1/2 année	> 1/2 à 1 année	> 1 - 2 ans	> 2 ans
53	146	185	734 von total 9723	120	121	352	112	80	28

\*OFAE : Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays; OMS : OMS Liste des médicaments essentiels; OFAE/OMS : sur les deux listes

**Lieferengpass : wenn einzelne fehlen**

**Versorgungseingpass : wenn alle Präparate des Wirkstoffes/ Form/ Dosierung fehlen**

<b>Anzahl Wirkstoffe/Dosierungen 100% fehlend</b>	<b>davon BWL-Liste</b>	<b>davon WHO List of essential Drugs</b>
82	13	26

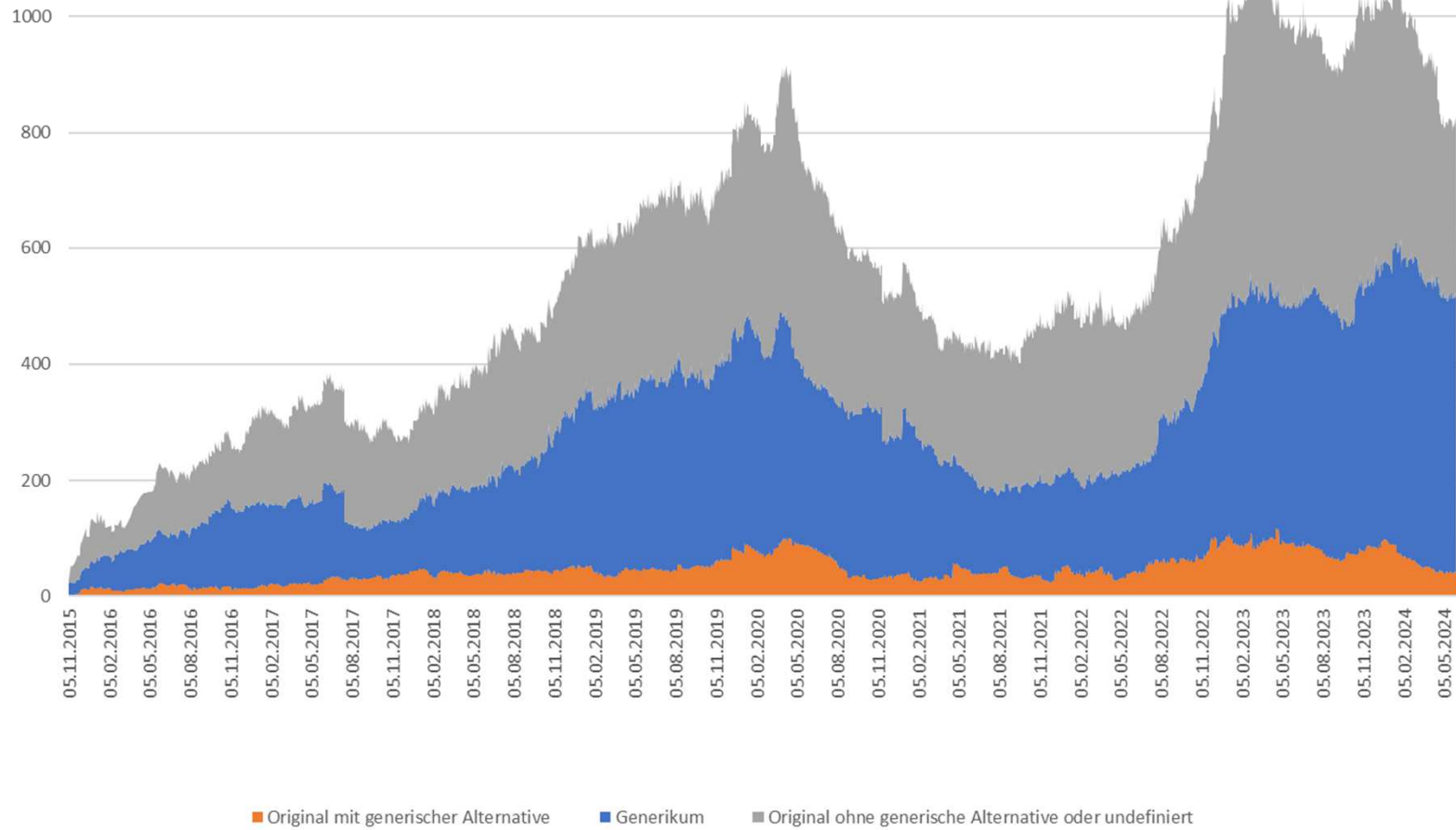
<b>Anzahl Wirkstoffe/Dosierungen 50 - 99% fehlend</b>	<b>davon BWL-Liste</b>	<b>davon WHO-Liste</b>
96	17	36

## ■ Exemple Aldactone®

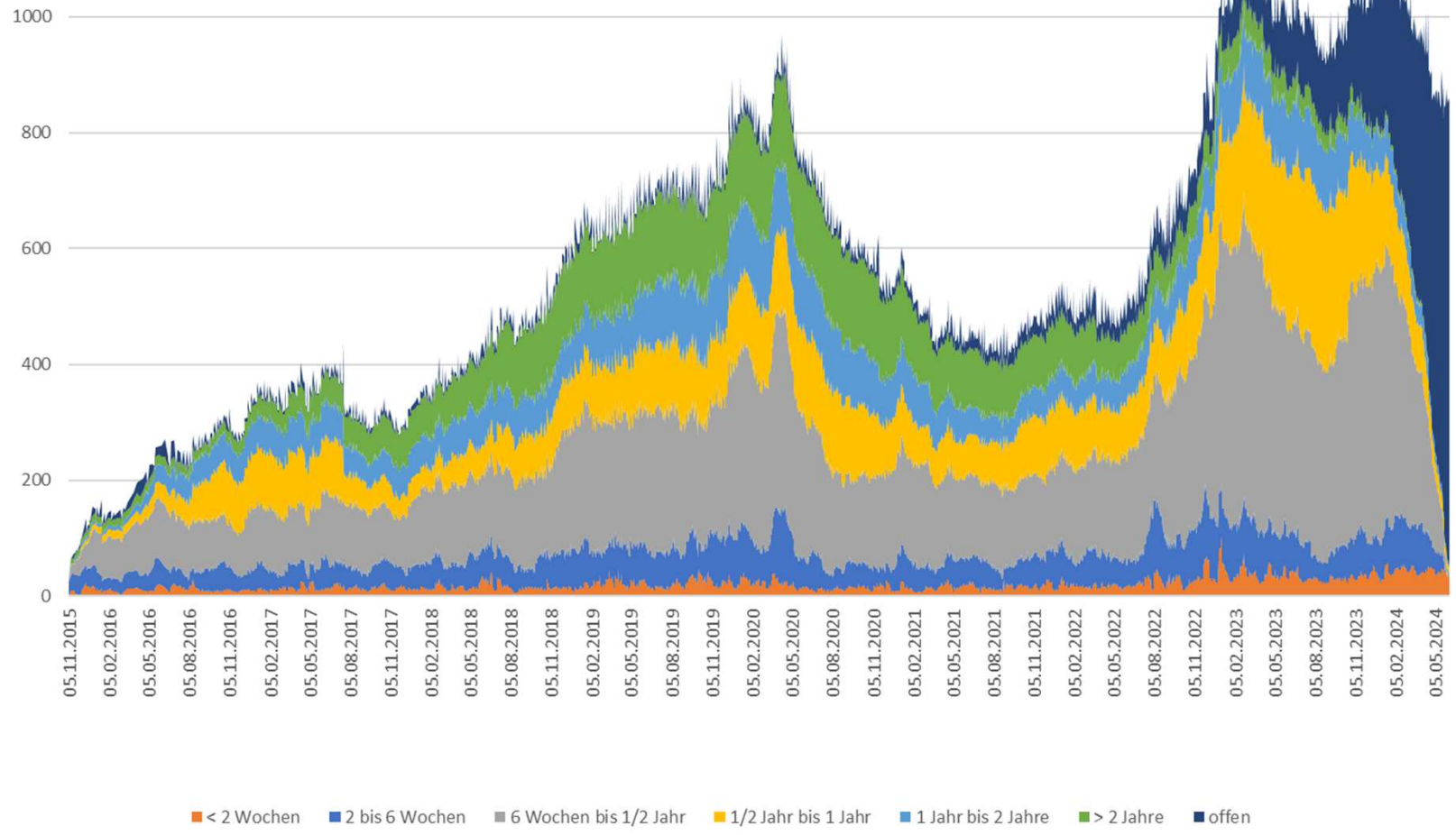
- Allemagne: 20 Distributeurs de génériques. L'Original n'existe plus sur le marché allemand.
- En suisse il existe que l'original.
- Le prix ex-factory pour 100 comprimés de 25 mg est de 7.15
- Le prix d'achat en Allemagne est de 7.25 (Pharmavertrieb Heinze 24.1.2023)

Du point de vue de l'approvisionnement, Aldactone est un produit à haut risque. Médicalement indispensable. Nous avons eu des problèmes d'approvisionnement en 2020, 2021, 2022 et 2023 ....; Que se passe-t-il si Pfizer décide de ne plus distribuer le produit ?

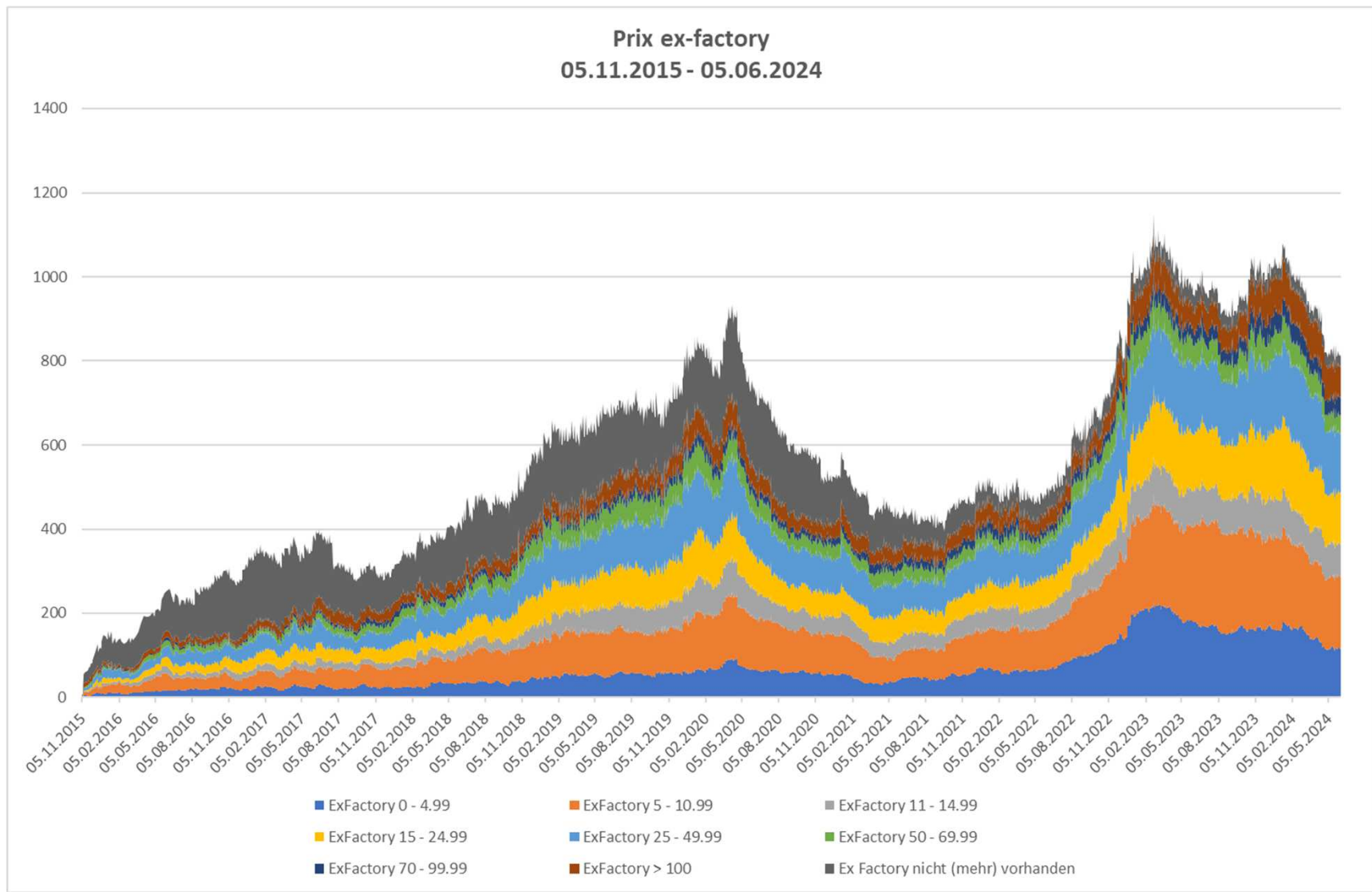
**Originaux / génériques / originaux ou sans brevet sans alternative générique**  
**05.11.2015 bis 05.06.2024**



**Durée des penuries**  
**05.11.2015 bis 05.06.2024**





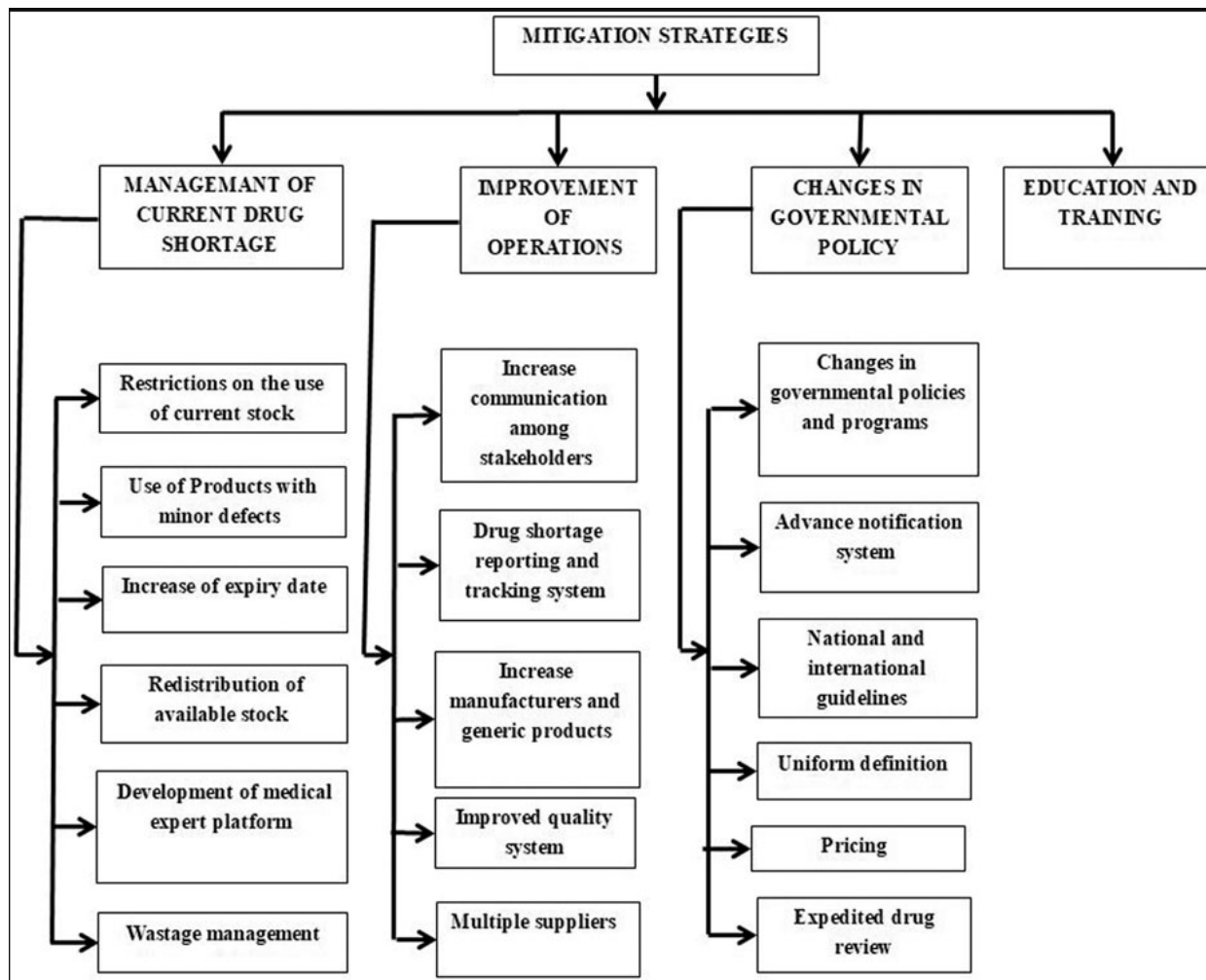


## ■ Les grandes questions:

- Qu'est-ce qu'un médicament important ?
- Sur quels critères nous basons-nous pour décider si un médicament est important ?
- Quand reconsidérons-nous la décision ?
- Quels sont les éléments qui indiquent un risque de pénurie potentielle de médicaments ?
- Quel est l'impact d'une pénurie de médicaments sur les soins aux patients ?
- Que pouvons-nous faire pour éviter les pénuries de médicaments ?

# De nouvelles questions - inédites – et une compétence qui ne fonctionne pas

- Qui est responsable de la définition de ce qui est important ?
- Qui veille à ce que les préparations importantes restent disponibles ?
- Que se passe-t-il si tous les fabricants se retirent d'un médicament important ?
- Qui est responsable exactement ?
- -> Selon la Constitution, ce sont les CANTONS qui sont responsables .....  
mais ils n'ont guère de possibilités d'action.



Source : [Frontiers | Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org)

# Temps de changer les choses ...



[www.versorgungsinitiative.ch](http://www.versorgungsinitiative.ch)

[www.initiative-apvisionnement.ch](http://www.initiative-apvisionnement.ch)

## APA

Verband der selbstdispensierenden Ärztinnen und Ärzte mit Patientenapotheke und rund 1000 Mitgliedern.

## FAMH

Verband der medizinischen Laboratorien der Schweiz.

## IG PHARMA KMU

Verband der in der Schweiz produzierenden kleinen und mittleren Pharmaunternehmen.

## PHARMAFOCUS AG

Grossist der unabhängigen Apotheken.

## SCHWEIZER DROGISTENVERBAND

Branchenorganisation der Schweizer Drogerien mit 449 angeschlossenen Drogerien.

## VIPS

Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz.

## AXAPHARM AG

Pharmaunternehmen mit über 700 Schweizer Apotheker/innen und Drogistinnen/Drogisten als Eigner.

## GRIP-PHARMA

Gruppe der französischsprachigen pharmazeutischen Industrie.

## INTERGENERIKA

Verband der Schweizer Generikahersteller.

## PHARMALOG

Verband der Schweizer Pharmavollgrossisten.

## SCHWEIZERISCHES KONSUMENTENFORUM KF

Konsumentenschutzorganisation der Deutschschweiz.

## BÜNDNIS FREIHEITLICHES GESUNDHEITSWESEN

Grösstes Netzwerk mit 27 grossen Verbänden und Unternehmen aus allen Bereichen des Gesundheitswesens.

## GSASA

Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker.

## INTERPHARMA

Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz.

## PHARMASUISSE

Dachorganisation der Schweizer Apothekerinnen und Apotheker mit über 6900 Mitgliedern und über 1500 Apotheken.

## VGUA

Vereinigung der Gruppierungen unabhängiger Apotheken mit 448 Apotheken.

## ■ Solutions à court terme

- Délivrance partielle de médicaments
- Paiement de médicaments importés (en cas de rupture de stock)
- Fabrication en pharmacie (paiement inclus)

Débat politique : importation centralisée de produits critiques et manquants

Point critique: s'il n'y a pas de titulaire d'autorisation en Suisse, il faut une garantie de prise en charge des coûts  
et l'OFAE ne peut rien faire (Stock obligatoire etc.)

## ■ Solutions : Step I Définir les produits importantes

### Step II : Monitoring

- Monitoring national (drugshortage.ch / OFAE)...  
Exemple en Belgique : [PharmaStatut – L'application en ligne pour vérifier la disponibilité des médicaments](#)
- Monitoring local: [Tableau des ruptures | Pharma Genève \(pharmageneve.swiss\)](#)



## ■ Step III

- Définir les alternatives (directement dans le monitoring) et/ou des restrictions d'usage
  - Niveau produit (different producteur)
  - Niveau Dosage
  - Niveau Classe de Substances
  - Niveau Thérapie

## ■ Step IV

- Step IV:  
Formules de production dans les pharmacies
- Step V: appel d'offres public (au niveau national)

## ■ Conclusions

- Aujourd'hui, on laisse aux prestataires le soin de résoudre les problèmes. On a quelques outils en main pour mieux gérer la situation.
- Il est urgent de clarifier les rôles entre la Confédération et les cantons.
- Il doit incomber clairement à la Confédération de prendre la direction des opérations dans toutes les instances (admission, financement, conditions-cadres).
- La Confédération a besoin d'un concept pour des soins de qualité - et pas seulement en situation de crise. Et tous les acteurs, y compris les assureurs-maladie, en font partie.



## **Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG

Ihre Gesundheitspartnerin  
im Herzen des Berner Oberlands