



MOTS CLÉS

Commerce parallèle
Distribution parallèle
Importation parallèle
Médicament
Appel d'offres
Union européenne
AP-HP
Ageps

ÉCONOMIE

Le commerce parallèle de spécialités pharmaceutiques

Analyse réglementaire et impact sur les achats

La construction de l'Union européenne est basée sur le principe de libre circulation des personnes et des marchandises. En ce qui concerne les médicaments, la France en a autorisé le commerce parallèle en 2004 et les premières spécialités concernées ont été commercialisées en 2006. Dans le respect du code des marchés publics, les appels d'offres des hôpitaux doivent être ouverts aux sociétés spécialisées. Les auteurs, via une étude des textes réglementaires, mettent en évidence deux types de commerce parallèle : la distribution et l'importation. Une analyse différentielle qui a permis une vision exhaustive du marché et apporté des modifications aux cahiers des charges des appels d'offres de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

La coexistence d'une libre circulation des produits et de prix différents d'un État de l'Union européenne à l'autre en raison de systèmes de protection sociale nationaux a incité certains opérateurs à acheter des médicaments dans des pays membres où le prix administré est bas, pour les revendre dans d'autres États membres où le prix est plus élevé ; c'est ce qu'on appelle le « commerce parallèle ».

Pour être en conformité avec la réglementation européenne, la France a autorisé ce commerce parallèle dans le domaine du médicament en 2004 ⁽¹⁾ : les premières spécialités pharmaceutiques issues de ce commerce ont été commercialisées en 2006 et, en 2009, le commerce parallèle européen de médicament était estimé à 5,2 milliards d'euros ⁽²⁾.

L'achat de médicaments dans les hôpitaux publics est soumis en France au code des marchés publics (CMP), dont les principes fondamentaux sont la liberté d'accès à la commande publique, l'égalité de traitement des candidats et la transparence des procédures. Le code impose, au-delà de

200 000 € HT, la réalisation dès que possible d'une mise en concurrence via des appels d'offres européens.

Jusqu'à présent, les sociétés spécialisées dans le commerce parallèle se sont surtout concentrées sur le marché de la ville. Face à la multiplication du nombre de spécialités concernées et faisant suite à un contact avec l'une de ces sociétés en 2011, l'Agence générale des équipements et produits de santé (Ageps), qui gère les achats pharmaceutiques pour les 37 hôpitaux (12 groupements hospitaliers) de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), a engagé une réflexion sur :

- » l'aspect réglementaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités concernées ;
- » les conséquences sur les marchés publics hospitaliers de médicaments, avec pour exemple le cas de l'AP-HP ;
- » les responsabilités pharmaceutiques en termes d'évaluation et d'achat.

Matériel et méthode

Nous avons procédé à une recherche bibliographique et réglementaire pour appréhender le périmètre des spécialités concernées et analyser l'impact du commerce parallèle sur les appels d'offres de médicaments de l'Ageps.

Sylvie COULON
Alexia LAWRUK
Coralie RAYBAUT
Nicole POISSON
Martine SINÈGRE
Service Évaluation
pharmaceutique
et bon usage,
pôle PH-HP, Ageps





L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps) met à disposition sur son site Internet des listes de spécialités pharmaceutiques issues de pays de l'Union européenne pouvant être commercialisées en France. Ces listes ont été analysées et comparées avec le référentiel et les procédures d'achat des spécialités admises à l'AP-HP pour vérifier la possibilité de nouvelles mises en concurrence.

Une démarche auprès des sociétés spécialisées dans le commerce parallèle a permis d'avoir une présentation du circuit d'approvisionnement, des modifications apportées au conditionnement, des stocks disponibles en France et des conditions tarifaires.

Résultats

Analyse bibliographique et réglementaire

Il existe deux types de commerce parallèle pour le médicament : la distribution et l'importation ⁽³⁾.

Dans les deux cas, la spécialité provient d'un pays de l'espace économique européen. Elle est vendue dans un autre pays de cet espace, parallèlement au titulaire officiel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) valide dans ce dernier. Cette spécialité fera l'objet d'un contrôle par les autorités de santé (l'ANSM pour la partie réglementaire, le Comité économique des produits de santé [CEPS] pour la partie liée à la prise en charge financière). Il est question :

» de distribution parallèle si la spécialité bénéficie d'une AMM communautaire obtenue par le biais de la procédure centralisée ;

» d'importation parallèle si l'AMM de la spécialité ne relève pas d'une procédure centralisée.

Distribution parallèle

Pour un médicament ayant fait l'objet d'une procédure centralisée européenne, la spécialité est par définition identique dans tous les États membres et l'AMM communautaire couvre toutes les versions linguistiques des étiquetages et notices de l'ensemble des conditionnements commercialisés.

En conséquence, un médicament mis sur le marché dans un État membre peut être commercialisé dans un autre pays de la Communauté européenne par un distributeur parallèle, indépendamment du titulaire de l'AMM. Il sera forcément identique à la spécialité commercialisée en France par le titulaire officiel de l'AMM en termes de composition (qualitative et quantitative en principe actif et excipients), forme pharmaceutique, RCP, étiquetage et notice, mais il pourra différer en termes de conditionnement, à la condition que ce nouveau conditionnement soit couvert par l'AMM. Concernant l'emballage et la notice, les seuls changements que les distributeurs parallèles sont amenés à réaliser concernent la langue et les spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur exigées par l'État membre destinataire (mentions obligatoires dénommées « blue-box » ⁽⁴⁾ : code CIP, pictogrammes, liste des substances vénéneuses...).

En cas de reconditionnement, l'agence européenne du médicament, l'European Union Agency (EMA), recommande de mentionner sur l'emballage extérieur le nom du titulaire officiel de l'AMM, ainsi que celui de la société ayant réalisé l'opération de reconditionnement ⁽⁵⁾. L'opération de reconditionnement peut se faire par l'apposition d'étiquettes ou une insertion dans un nouveau conditionnement. Elle ne doit en aucun cas altérer l'état initial du médicament ⁽⁶⁾.

Tous les opérateurs intervenant dans le circuit pharmaceutique suivi par la spécialité distribuée doivent être autorisés en tant qu'établissements pharmaceutiques.

L'autorisation et le contrôle des opérations de distribution parallèle sont effectués par l'EMA.

Le distributeur parallèle doit également notifier son intention de distribuer parallèlement en France une spécialité bénéficiant d'une AMM communautaire, à l'ANSM et au titulaire de l'AMM. Suite à cette notification, l'ANSM précise notamment au distributeur parallèle les mentions obligatoires de la blue-box ⁽⁷⁾

Importation parallèle

Pour les cas ne relevant pas d'une AMM par procédure centralisée, il peut exister des différences entre l'AMM délivrée par l'État membre d'origine et celle délivrée par l'État membre de destination. La spécialité importée devra faire l'objet d'une autorisation d'importation parallèle.

Le système des importations parallèles est encadré par le code de la santé publique (CSP) – art. R. 5121-115 à 132 – depuis la publication du décret 2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain.

C'est l'ANSM qui autorise et contrôle les importations parallèles en France. Elle octroie alors une autorisation d'importation parallèle publiée au *Journal officiel de la République française (Jorf)* définie pour une spécialité, une provenance, une société importatrice. En pratique, l'ANSM définit l'importation parallèle comme le fait pour un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire de l'AMM,

NOTES

(1) Décret 2004-83 relatif aux importations parallèles de médicaments à usage humain, *Jorf* du 27/01/04, p. 1934 - www.legifrance.gouv.fr

(2) LEEM, « Exportations et importations », 26/06/2012 - www.leem.org

(3) ANSM, « Distribution et importation parallèle de spécialité pharmaceutique » - www.ansm.sante.fr

(4) *Idem*.

(5) EMEA, "Post-Autorisation Guidance on Parallel Distribution", 19/07/2006 - www.ema.europa.eu

(6) European Association of Euro-Pharmaceutical Companies, "Good Parallel Distribution Practice Guidelines for Medicinal Products", septembre 2005, pp.1-7.

(7) ANSM, « Distribution et importation parallèle de spécialité pharmaceutique », *op. cit.*





d'acquérir dans un État européen une spécialité ayant une AMM délivrée par les autorités sanitaires de cet État, en vue de sa commercialisation en France, où cette même spécialité a une AMM délivrée par l'ANSM.

La composition quantitative et qualitative en substances actives et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont en principe identiques à ceux de la spécialité pharmaceutique ayant l'AMM en France. Toutefois, il est permis que la spécialité contienne des excipients différents ou les mêmes excipients en quantité différente, sous réserve que cette différence n'ait aucune incidence thérapeutique et qu'elle n'entraîne pas de risque pour la santé publique ⁽⁸⁾.

En outre, la spécialité d'importation parallèle peut différer de la spécialité ayant l'AMM en France, de par :

» sa durée de stabilité et ses précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles de la spécialité ayant l'AMM en France ;

» sa taille, sa forme, sa couleur, sa gravure, son impression ou tout autre marquage.

Ces différences devront figurer sur l'étiquetage et la notice, de même que le nom de l'établissement chargé d'effectuer l'opération de reconditionnement le cas échéant. Le numéro d'autorisation d'importation parallèle et le numéro d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique dans l'État de provenance devront figurer en lieu et place du numéro d'AMM en France.

Par conséquent, la date de la dernière révision de la notice peut être différente de celle de la spécialité commercialisée en France (art. R. 5121-119 CSP).

Les spécialités importées parallèlement font l'objet d'un réétiquetage ou d'un reconditionnement selon les mêmes modalités que pour la distribution parallèle. Les différents opérateurs intervenant dans le circuit pharmaceutique suivi par la spécialité distribuée doivent être autorisés en tant qu'établissement pharmaceutique. Le CSP exige que le titulaire d'une autorisation d'importation parallèle informe le titulaire de l'AMM de la mise sur le marché en France de la spécialité pharmaceutique préalablement à sa commercia-

lisation. Il lui fournit, sur sa demande, un échantillon de la spécialité telle qu'elle sera mise sur le marché (art. R. 5121-132-1).

Prise en charge par l'Assurance Maladie

Les spécialités soumises à importation et distribution parallèles font l'objet d'une prise en charge similaire à celle de la spécialité pharmaceutique ayant déjà l'AMM en France avec, le cas échéant, une inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités, des médicaments remboursés aux assurés sociaux et des médicaments rétrocédables, et la publication d'un avis de prix au *Jorf*.

Les prix des médicaments issus du commerce parallèle sont, comme toute spécialité pharmaceutique prise en charge par l'Assurance Maladie, réglementés par le CEPS. Ce dernier a cherché à fixer les prix de ces médicaments en limitant la dépense pour l'Assurance Maladie, sans heurter le principe de libre circulation des produits au sein de l'Union européenne, et a finalement acté le principe d'une décote minimale de 5% ⁽⁹⁾.

NOTE

(8) ANSM, « Distribution et importation parallèle de spécialité pharmaceutique », *op. cit.*

TABLEAU 1
Récapitulatif des différences entre spécialités soumises à importation et distribution parallèles

	AMM	Comparaison avec la spécialité ayant l'AMM en France		Autorité compétente	Statut du fournisseur et autres opérateurs du circuit
		Médicament	Étiquetage et notice		
Distribution parallèle	Le médicament doit avoir une AMM communautaire par procédure centralisée	Identique en termes : <ul style="list-style-type: none"> de composition qualitative et quantitative (principe actif et excipient) de forme pharmaceutique d'effet thérapeutique 	Identiques, excepté : <ul style="list-style-type: none"> la langue les mentions de la blue-box Si reconditionnement : ajout des noms et adresse de l'établissement chargé de la modification du conditionnement	EMA et notification à l'ANSM	Établissement pharmaceutique
Importation parallèle	Le médicament doit avoir une AMM dans son pays de provenance et une AMM dans son pays destinataire	Identique en termes : <ul style="list-style-type: none"> de composition qualitative et quantitative (principe actif) de forme pharmaceutique d'effet thérapeutique Les excipients peuvent différer en qualité et quantité si sans incidence	Identique excepté : <ul style="list-style-type: none"> la langue les mentions de la blue-box n°AMM remplacé par n°AIP + n°AMM pays provenance mention de toute différence avec spécialité AMM France (notamment excipient) date de révision de la notice Si reconditionnement : ajout des noms et adresse de l'établissement chargé de la modification du conditionnement	Autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'ANSM	Établissement pharmaceutique





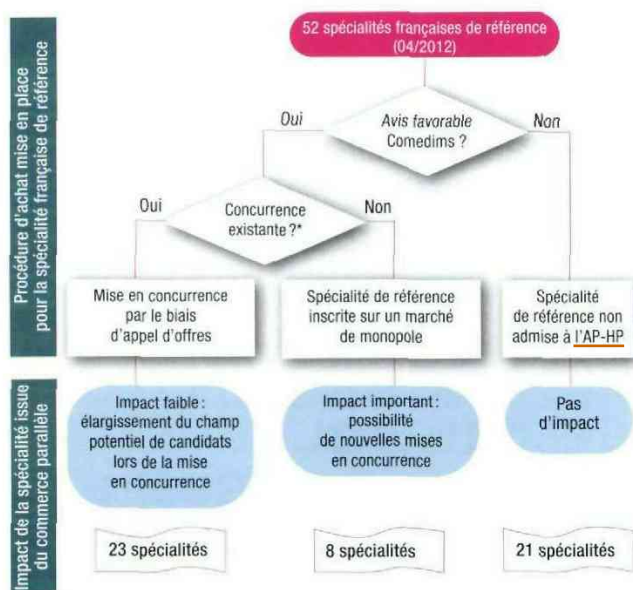
TABLEAU 2
Sociétés spécialisées dans le commerce parallèle de spécialités pharmaceutiques

Nom	Nationalité	Site Internet	Distri/import parallèles	Nombre spécialités autorisées (04/2012)
Pharmalab	Française	www.pharmalab.fr		38
Mediwin Limited	Anglaise	www.laboratoiresmediwin.com	Oui	41
BB Farma	Italienne	www.bbfarma.fr		14

TABLEAU 3
Répartition des spécialités par type de commerce parallèle

	Nombre de spécialités européennes autorisées (04/2012)	Nombre de spécialités ayant l'AMM en France (spécialités de référence)
Importation parallèle	71	37
Distribution parallèle	22	15
Total	93	52

LOGIGRAMME 1
Conséquences sur les procédures d'achat de l'Ageps



* Existence de génériques ou de spécialités de la même classe jugées équivalentes par la Comedims. À noter que les génériques ne font pas l'objet d'une évaluation par la Comedims. Idem pour les spécialités issues du commerce parallèle.

Offre sur le marché français, impact sur les marchés publics hospitaliers de médicaments. Le cas de l'AP-KP

Trois sociétés commercialisent en France des médicaments issus du commerce parallèle (tableau 2).

Pour une même spécialité ayant l'AMM en France, l'ANSM peut autoriser le commerce parallèle pour des spécialités de provenance différentes et/ou pour des importateurs différents. Ainsi, en mars 2012, les listes de l'ANSM mentionnaient 93 spécialités européennes autorisées à être commercialisées en France, correspondant à 52 spécialités ayant l'AMM en France. Exemple du Diamicon 30 mg comprimé à libération modifiée :

» les trois sociétés ont une autorisation d'importation parallèle en France,

» BB Farma possède des autorisations pour le médicament provenant de Hongrie et de Pologne.

Les sociétés spécialisées dans le commerce parallèle achètent les spécialités dans le pays de provenance, soit directement auprès des firmes titulaires de l'AMM, soit auprès d'un grossiste-répartiteur. Après réétiquetage ou reconditionnement, elles revendent les spécialités importées aux grossistes-répartiteurs, officines ou établissements de santé.

Pour être en conformité avec le CMP, ces sociétés doivent avoir accès aux marchés publics hospitaliers et les procédures d'achats doivent être modifiées en conséquence.

Impact sur les procédures d'achat de l'Ageps

Les spécialités ayant une AMM en France suivent un circuit de référencement et de mise en marché défini. Tout nouveau médicament doit faire l'objet d'une évaluation par la Commission des médicaments et dispositifs médicaux stériles (Comedims) de l'Ageps. Celle-ci rend un avis sur l'intérêt thérapeutique pour l'AP-HP de ce médicament et sur son éventuelle substituabilité (médicament en situation de monopole ou pouvant être mis en concurrence).

Le logigramme 1 décrit l'impact de l'arrivée d'une nouvelle spécialité issue du commerce parallèle selon les procédures d'achat mises en place pour les spécialités françaises de référence.

Ce travail a permis d'identifier huit spécialités issues du commerce parallèle pouvant faire l'objet de nouvelles mises en concurrence, les spécialités équivalentes ayant l'AMM en France étant jusque-là admises et considérées en situation de monopole.

Adaptation du cahier des charges des appels d'offres

Des modifications ont été apportées au cahier des charges des appels d'offres afin d'autoriser les sociétés du commerce parallèle à y répondre, dans le respect du CMP et du CSP. Tous les paragraphes relatifs aux exigences réglementaires ont ainsi dû être complétés. Parmi les documents demandés a été ajoutée l'autorisation d'importation parallèle délivrée par l'ANSM ou l'autorisation de distribution parallèle délivrée par l'EMA.

Évaluation des offres

Après vérification des autorisations demandées, l'évaluation de ces médicaments est réalisée dans les mêmes conditions que les autres spécialités pharmaceutiques (évaluation du spécimen de référence, systématiquement demandé dans le cadre des



appels d'offres de l'Ageps), avec toutefois une vigilance accrue pour les différences potentielles avec la spécialité de référence (étiquetage, notice, conditionnement, excipients et stabilité). À la date de publication de ce travail, cinq appels d'offres ouverts au commerce parallèle ont été lancés à l'AP-HP, sans réponse de la part des importateurs ou distributeurs parallèles.

Discussion

Conséquences du commerce parallèle sur les marchés de l'AP-HP

Bien que les cahiers des charges aient été modifiés afin d'élargir la concurrence aux médicaments du commerce parallèle, les appels d'offres de l'AP-HP ont jusqu'à présent été peu impactés. Cela s'explique par plusieurs facteurs :

» en France, les médicaments d'importation ou de distribution parallèle représentent une faible part des ventes et un nombre limité d'opérateurs économiques. En effet, le commerce parallèle de médicaments concerne en général des produits offrant un différentiel de prix élevé entre le pays de provenance et le pays destinataire. La France ayant des prix administrés, ceux-ci sont faibles comparés à ceux d'autres pays européens, elle constitue donc plutôt une base d'exportation. L'export se fait notamment vers le Royaume-Uni et l'Allemagne, avec lesquels il existe un fort écart de prix (20 % en moyenne en 2006) ⁽¹⁰⁾ ;

» les marchés hospitaliers intéressent d'autant moins les opérateurs économiques que le prix des médicaments à l'hôpital est souvent plus bas que celui de la ville (les prix étant libres à l'hôpital, ils bénéficient souvent de remises importantes par rapport aux prix fixés par le CEPS) ;

» le conditionnement et l'étiquetage constituent des critères d'évaluation majeurs.

Or, les conditionnements des spécialités soumises à importation parallèle peuvent ne pas être adaptés à l'usage hospitalier (conditionnement non unitaire, étiquetage modifié par la simple apposition d'une étiquette sur le conditionnement initial et ne répondant pas aux critères de lisibilité et d'identification pris en compte lors de l'évaluation des offres).

Conséquences du commerce parallèle sur le marché français Risque en matière d'approvisionnement

Ce phénomène a des effets économiques non négligeables pour les industriels. En effet, il entraîne des pertes de chiffre d'affaires pour les entreprises du médicament, qui tentent de limiter les exportations en mettant en place des contingents de leurs produits.

À plusieurs reprises, la Cour de justice européenne a eu à se prononcer sur ces contingents qui constituent des entraves au principe de libre circulation des marchandises sur le territoire de l'Union européenne ⁽¹¹⁾.

Ces contingents peuvent en effet avoir pour effet d'entraîner des difficultés d'approvisionnement des officines ⁽¹²⁾, qui peuvent avoir des répercussions à l'hôpital lorsque celui-ci est amené à s'approvisionner par le circuit ville.

Afin d'assurer un stock suffisant pour la France, le ministère de la Santé a engagé un plan d'action via un renforcement du contrôle des exportations parallèles ⁽¹³⁾.

Autres risques

D'autres risques peuvent apparaître, notamment en raison de la démultiplication des intermédiaires (acheteurs, reconditionneurs, transporteurs...).

La complexification et le manque de lisibilité de ces circuits d'approvisionnement rendent leur contrôle plus difficile. La sécurité de la chaîne de distribution s'en trouve fragilisée et la possibilité pour les contrefacteurs d'y introduire leurs marchandises falsifiées peut être augmentée ⁽¹⁴⁾.

Dès 2007, l'Académie nationale de pharmacie s'était positionnée sur le sujet en appelant à une plus grande prudence ⁽¹⁵⁾. Afin de garantir la sécurité du circuit du médicament, de nouvelles dispositions portant sur les pratiques de reconditionnement de médicaments ont été intégrées au sein de la directive 2011/62/UE dite « médicaments falsifiés » ⁽¹⁶⁾. Elles prévoient notamment un contrôle plus strict des opérations de reconditionnement et l'apposition d'un dispositif de sécurité « équivalent » à celui d'origine. La directive rend responsables les titulaires d'une autorisation de fabrication qui reconditionnent les médicaments des préjudices causés par leur intervention ⁽¹⁷⁾.

Conclusion

L'examen des textes officiels a permis de mettre en évidence l'existence de la distribution et de l'importation parallèles. Cette analyse différentielle a permis une vision exhaustive du marché, de modifier les cahiers des charges des appels d'offres afin de ne pas risquer d'évincer une offre potentielle, et d'être en mesure de réaliser une évaluation en fonction de spécificités réglementaires relatives à chaque circuit.

Les différents aspects réglementaires et économiques semblent aujourd'hui bien encadrés. Les mesures prises en 2011 par le gouvernement prouvent que les risques sanitaires sont pris en compte par les autorités de santé.

L'ensemble des acteurs pharmaceutiques devraient avoir une bonne connaissance du commerce parallèle afin d'assurer les contrôles nécessaires à la sécurité du circuit du médicament. ●

NOTES

(9) Comité économique des produits de santé, rapport d'activité 2010, juillet 2011 - www.sante.gouv.fr

(10) « Commerce parallèle de médicaments. Justification des limitations : des laboratoires pharmaceutiques ne commettent pas d'abus de position dominante en restreignant les exportations par des tiers », *Concurrences*, n°1, 2006, Chroniques - Pratiques unilatérales, pp.139-141 - www.concurrences.com

(11) « Commerce parallèle de médicaments. Justification des limitations : des laboratoires pharmaceutiques ne commettent pas d'abus de position dominante en restreignant les exportations par des tiers », *Concurrences*, n°1, 2006, *op. cit.*

M. Aulois-Griot, « Importations parallèles à l'index », *Le Moniteur hospitalier*, n°242, janvier 2012, pp. 4-6.

(12) Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, rapport n°44 (2011-2012), art. 34 - www.senat.fr

(13) Art. 45 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, *Jorf* n°0302 du 30/12/11, p. 22667 - www.legifrance.gouv.fr

(14) Institute of Research Against Counterfeit Medicines (IRACM), « Importations parallèles. Concilier liberté de commercialisation et sécurité sanitaire », 30/01/12.

(15) Académie de pharmacie, commission des affaires européennes et internationales, « Position académique sur l'importation parallèle de médicaments », 02/04/07, pp.1-3.

(16) JO de l'UE, 1^{er} juillet 2011.

(17) Institute of Research Against Counterfeit Medicines (IRACM), « Importations parallèles. Concilier liberté de commercialisation et sécurité sanitaire », *op. cit.*