

Compte-rendu

GT Industriels Soumission Chimique

Séance du 2 avril 2025

Participants

Nom des participants	Qualité
LEEM	
Céline Kauv	Directrice des Affaires Pharmaceutiques
Mathilde Bailly	Responsable Affaires Réglementaires
Alexandra Lauré	Juriste droit des affaires et de la santé
GEMME	
Odile Chadeaux	Directrice des Affaires pharmaceutiques et scientifiques
Cristers	
Laure Pouvreau	Directrice des Affaires Pharmaceutiques
NèreS	
Odile Bossis	Responsable des Affaires réglementaires médicaments
Sandoz	
Catherine Grandchamp	Directrice Juridique
Sanofi	
Bénédicte Marchal-Pugnat	Directrice des Affaires Réglementaires France
Substipharm	
Pascal Suplie	Directeur du développement pharmaceutique
ANSM	
Direction Générale	
Céline Mounier	Adjointe au Directeur général adjoint chargé des opérations
Direction médicale médicaments 2	
Philippe Vella	Directeur de la direction médicale médicaments 2
Martin Garret	Chef de pôle psychiatrie, neurologie
Marion Perrin	Evaluatrice Pharmacovigilance
Direction des métiers scientifiques	
Muriel Pasco	Cheffe de pôle qualité pharmaceutique des médicaments chimiques et à base de plantes
Direction Réglementation et déontologie	
Delphine Rousseau	Evaluatrice réglementaire
Direction des autorisations	
Pascale Lebleis	Directrice adjointe de la direction des autorisations
Florence Montanier	Cheffe de pôle modifications d'AMM, en lien avec la direction médicale médicament 2
Direction de la surveillance	
Agnes Laforest-Bruneaux	Directrice adjointe de la direction de la surveillance
Direction des contrôles	
Pauline Guinot	Scientifique de laboratoire

Ordre du jour

- Rappel du contexte
- Plan d'action
- Etat des lieux
- Discussion

Introduction

Il est rappelé en préambule que, comme pour tout groupe de travail de l'ANSM, les ordres du jour et comptes rendus des réunions font l'objet d'une publication sur son site internet.

Pour mémoire, une enquête nationale prospective annuelle a été mise en place par l'Agence en 2003 (Afssaps à cette époque) afin d'obtenir des données sur les remontées de cas de soumission chimique, et notamment d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits, en vue :

- d'élaborer des messages de prévention adaptés et actualisés ;
- de restreindre le cas échéant les conditions de prescription et de dispensation des médicaments impliqués et/ou de modifier leurs formulations galéniques pour en sécuriser l'usage.

L'enquête est réalisée par le CEIP-A de Paris qui, après un premier rapport en 2005 couvrant 2 années, établit un rapport annuel depuis. Les résultats de la dernière enquête¹ à partir des données de 2022, dont les conclusions ont fait l'objet d'une publication en septembre 2024, montrent que les substances médicamenteuses sont majoritairement (n=55, 56,7%) utilisées dans les soumissions chimiques classées comme vraisemblables². Les 3 classes médicamenteuses concernées sont : les benzodiazépines et apparentées (25,2%), les antihistaminiques (12,6%) et les opioïdes (11,0%).

Les données de cette dernière enquête conduisent l'ANSM à mettre en place un plan d'action visant à réduire les risques de détournement criminel de médicaments à des fins de soumission chimique. Outre ces données, il a également été pris en compte :

- la mission parlementaire dont le pilotage a été confié en avril 2024 à la députée Sandrine Josso et à la sénatrice Véronique Guillotin ;
- l'adoption dans la LFSS pour l'année 2025 d'une expérimentation pendant 3 ans dans 3 régions du remboursement des tests de détection de soumission chimique sans dépôt de plainte, et soutenue par le gouvernement, ayant pour objectif l'amélioration de la prise en charge de la détection des situations de soumissions chimiques ;
- la demande sociétale forte en lien avec une expression de parole libérée.

Il a été souligné par l'ANSM que la soumission chimique est un enjeu de santé publique, d'ordre public et de responsabilité sociétale. L'ANSM indique qu'elle a un rôle et une responsabilité dans le cadre de son champ de compétences en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques.

Plusieurs actions relatives à la soumission chimique ont d'ores et déjà été engagées par l'ANSM :

- Demande aux laboratoires de proposer des mesures destinées à réduire le risque d'administration de leurs spécialités à l'insu d'une personne

L'ANSM a demandé le 9 janvier 2025 à l'ensemble des laboratoires titulaires d'AMM (23 titulaires, 101 spécialités orales, 18 substances actives) des médicaments contenant une benzodiazépine ou apparentée, de mettre en place des mesures de modifications galéniques visant à réduire le risque de leur administration à l'insu d'une personne. De telles mesures devront par exemple^{3,4} viser à :

- alerter la victime en ajoutant à la formulation pharmaceutique un agent colorant ou des excipients détectables
- et/ou à ralentir l'acte de soumission chimique en modifiant les paramètres de dissolution
- améliorer la détection analytique lors d'une prise en charge tardive de la victime, en ajoutant un marqueur (biologique ou chimique) inoffensif à demi-vie longue.

¹ Soumission chimique – Résultats de l'enquête 2022 <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/06/20240906-soumission-chimique-2022-plaquette.pdf>

² L'imputabilité vraisemblable requiert la combinaison des trois critères suivants : une agression ou tentative d'agression documentée (par un dépôt de plainte ou un témoignage) ; une ou plusieurs substances psychoactives n'appartenant pas au traitement de la victime ou à ses consommations habituelles sont identifiées par une méthode analytique fiable ; des données cliniques et chronologiques compatibles avec la pharmacologie de la ou des substance(s) identifiée(s)

³ Thèse Maxime Samaille. La soumission chimique, état des lieux, mutations, prévention et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2021. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03274477>

⁴ Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, Compte-rendu de la 91^{ème} réunion du 17 février 2011, https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2fb75f473939d0e4f5cdf8c2c46d59f.pdf

Dans cette perspective, il a été d'abord demandé aux laboratoires de transmettre à l'ANSM dans un délai de 4 mois :

- une discussion détaillée concernant les mesures envisagées ;
- le calendrier prévisionnel du dépôt de la demande de modification de l'AMM correspondante ;
- le calendrier prévisionnel de mise à disposition de la nouvelle formulation pharmaceutique sur le marché.

Selon les réponses reçues concernant les benzodiazépines, attendues pour le 15 mai 2025, des demandes similaires pourraient concerner les antihistaminiques et les opioïdes. A ce jour, 3 titulaires d'AMM ont d'ores et déjà répondu, indiquant soit l'arrêt de commercialisation / AMM caduque de 4 spécialités, soit une étude technique en cours pour une spécialité. A noter que pour cette dernière spécialité, les pistes de modifications de formulation sont relativement simples, permettant le dépôt d'une modification du dossier d'AMM envisagé à ce jour courant juillet/août 2025.

● Consultation par l'ANSM des Etats membres (EM)

Les autorités compétentes en matière de médicament des Etats membres ont été sollicitées en novembre 2024 sur la situation relative aux actes de soumission chimique dans leur pays, et les éventuelles mesures mises en place ou envisagées pour réduire ce risque.

Selon les réponses reçues en décembre 2024, il s'avère que :

- L'évaluation de la soumission chimique relève généralement de la compétence d'autres instances ;
- les EM n'ont pas de donnée présentant les chiffres par année concernant la soumission chimique au niveau national (enquête nationale, registre, étude spécifique ou de toute autre donnée) ;
- des EM ont déjà mis en place des actions réglementaires pour certaines classes / médicaments (ex: prescription, colorants).

● Mobilisation des instances européennes

Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) et le groupe de travail sur la qualité (QWP) ont déjà été sollicités et ont montré un intérêt pour le sujet. Une présentation au PRAC par l'ANSM est programmée le 2 avril 2025.

A noter que l'ANSM a été destinataire d'une note⁵, reçue le 1er avril 2025, co-rédigée par le Leem et le Gemme, reprenant les principaux points d'attention et commentaires de leurs adhérents, et soulignant la nécessité d'une approche globale de la problématique incluant un dialogue entre toutes les parties prenantes (ANSM, laboratoires, mais aussi professionnels de santé, associations de patients/de victimes, autorités de police) et la mise en place de solutions pragmatiques, réalistes et efficaces qui soient déployables largement et rapidement. Au vu des délais de transmission de ce document, l'ANSM n'a pas été en mesure de répondre à tous les points soulevés par cette note lors de la réunion de ce groupe de travail du 2 avril 2025. Cette note est annexée à ce compte-rendu et en fait partie intégrante.

Il est rappelé que l'objectif de ce groupe de travail n'est pas de rediscuter du rapport bénéfice / risque (B/R) des médicaments à base de benzodiazépines dans leurs indications (dont il doit néanmoins être tenu compte dans la mise en place de toute mesure applicable à une classe thérapeutique dans son entier) mais de discuter des mesures de prévention susceptibles de permettre la réduction du risque de leur administration à l'insu d'une personne à des fins criminelles.

Discussion

Le LEEM remercie pour les éléments apportés notamment sur le plan d'action au niveau européen et confirme l'engagement des laboratoires pharmaceutiques concernant la mise en place de mesures visant à limiter le détournement d'usage des médicaments à des fins criminelles et plus particulièrement celles relatives à la soumission chimique .

Ces mesures doivent être mises en place sur la base du volontariat des laboratoires dans une démarche collective et dans la mesure où elles sont possibles, sans risque d'impact sur le rapport bénéfice / risque des médicaments concernés ou sur l'observance thérapeutique.

Le LEEM souligne que le délai de 4 mois laissé aux titulaires des AMM des spécialités contenant une benzodiazépine et apparentée pour répondre au courrier de l'ANSM du 9 janvier dernier, est court.

L'ANSM a confirmé qu'elle n'obligera pas les laboratoires à s'engager dans cette démarche progressive et volontaire, mais qu'il y a une attente en termes de santé publique et sociétale.

⁵ Cf annexe 1

Le LEEM et le GEMME réitèrent le besoin d'une approche globale de la problématique, traitée à l'échelle européenne voire mondiale et incluant tous les acteurs concernés, et se questionnent sur l'implication des autres acteurs, tels que les prescripteurs et les pharmaciens? Une discussion avec d'autres acteurs comme l'OCLAESP6 ou des associations de patients/victimes serait également nécessaire pour privilégier une approche holistique et collaborative dans l'identification et le déploiement de mesures pouvant être plus rapides et efficaces.

L'ANSM rappelle qu'une mission parlementaire est en cours sur la soumission chimique qui impliquera l'ensemble des acteurs et que l'agence doit rester dans son champ de compétences. Les différentes actions envisagées par tous les acteurs doivent être menées conjointement avec un rôle clé accordé à la communication. Celle-ci contribue notamment à l'adhésion des prescripteurs et de la population.

Parmi les pistes de réflexion envisagées dans la note transmise par le Leem et le Gemme, la possibilité de rendre obligatoire l'utilisation d'ordonnances sécurisées pour les benzodiazépines est évoquée, ce qui permettrait un contrôle plus efficace de la délivrance de cette catégorie de médicaments

L'ANSM précise qu'une restriction des CPD similairement au tramadol et à la codéine, avec mise en place d'un dispositif d'ordonnance sécurisée, ne peut être envisagée qu'avec prudence, en tenant compte de la problématique de l'accès au traitement.

L'ANSM est consciente de la potentielle complexité dans certains cas de la mise en œuvre d'une modification galénique qui ne peut remettre en cause le B/R du traitement et rappelle que la problématique de la modification galénique relative au risque de soumission chimique a déjà fait l'objet d'échanges et travaux avec les laboratoires pharmaceutiques il y a plus de 10 ans, dont les conclusions ont alors été validées par le LEEM, conclusions sur la base desquelles s'est fondé le courrier transmis par l'ANSM le 9 janvier 2025 aux laboratoires concernés. La problématique de la lutte contre la soumission chimique avait été évoquée lors du comité d'interface qui s'était tenu entre l'ANSM et les organisations professionnelles représentant les laboratoires pharmaceutiques en novembre 2024. Ce qui change aujourd'hui, c'est l'augmentation du nombre de cas de soumission chimique lié aux médicaments, ainsi que son impact sociétal.

Question ANSM : Comment percevez-vous l'impact d'une modification des CPD concernant le risque de soumission chimique, lequel s'inscrit dans le contexte d'un acte criminel ?

Un laboratoire souligne que ce type d'action peut limiter l'usage de ces médicaments par les criminels bien que ce risque ne puisse être complètement écarté. La délivrance de ces médicaments sera freinée dans la mesure où des actions de sécurisation/contrôle sont mises en place.

Remarque d'un laboratoire sur l'impact limité des mesures techniques : il relève que l'impact de l'ajout d'un colorant peut se révéler limité dans la mesure où ces médicaments sont susceptibles d'être introduits dans des boissons type soda ou café de couleur foncée dans le cadre de la soumission chimique. Par ailleurs ces médicaments disposent généralement déjà d'excipients détectables et les autres types de modifications galéniques ont un impact pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont donc susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité d'emploi/l'efficacité du traitement. Les pistes de modifications de formulation pouvant être considérées comme « simples » sont faciles à contrecarrer, avec un impact relatif, et coûteuses pour un laboratoire. Par ailleurs ces modifications galéniques peuvent être chronophages (développement de méthodes, données de stabilité, soumission de dossier) et ne sont pas compatibles avec des délais courts pour lutter contre des actes criminels. Le laboratoire précise que l'arsenal technique disponible est limité et peu efficace, raison pouvant expliquer le faible nombre de modifications galéniques ayant fait suite aux recommandations précitées émises 2010.

L'ANSM souligne que l'objectif est de réduire le risque de soumission chimique au maximum. Il est essentiel de mettre en place des mesures avec tous les acteurs pour avoir une efficacité la plus optimale. Concernant les modifications galéniques, les colorants/les arômes présentent un intérêt puisqu'ils sont perceptibles dans certaines boissons, même si en effet ils peuvent l'être moins dans d'autres comme le café ou certains sodas. Certaines spécialités contiennent déjà des arômes ou un surnageant contrairement à d'autres spécialités. L'ANSM rappelle qu'un laboratoire a d'ores et déjà prévu des modifications de formulation simples et un dépôt de modification du dossier d'AMM dans un délai court (soumission envisagée courant juillet/août 2025). Ces mesures sont possibles et pourraient permettre de réduire le risque ce qui est l'objectif recherché. Il est avant tout essentiel que les laboratoires discutent et argumentent les mesures susceptibles d'être mises en place pour les spécialités concernées.

L'ANSM a conscience du délai que nécessite un développement galénique pour les industriels, et indique qu'il n'y a pas un caractère d'immédiateté. Des actions d'information et de prévention de ces risques sont prévues par les pouvoirs publics et déjà en cours de mise en place.

⁶ Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique

Question du LEEM : Concernant les autres pays européens, comment est géré le risque de soumission chimique ?

L'ANSM mentionne que les cas de soumission chimique sont généralement collectés par la police. En France, le réseau des CEIP permet à l'ANSM de surveiller ce risque. Les instances européennes du médicament sollicitées ont néanmoins montré un intérêt pour le sujet de la prévention de ce risque lié à l'usage des médicaments, qui nécessite l'avis du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Une présentation au PRAC a été faite le 2 avril 2025.

Question du LEEM : Quelles sont les suites données à ce GT ?

L'ANSM précise qu'il est prévu de se réunir à nouveau en Q4 2025 pour rediscuter des mesures qui auront été proposées par les laboratoires dans le cadre de leur réponse attendue pour le 15 mai 2025.

Question du LEEM : Est-ce qu'une extension du délai de soumission des réponses est envisageable pour les laboratoires ne disposant pas des compétences galéniques ?

L'ANSM précise que les laboratoires en question peuvent la solliciter directement pour ce type de demande en apportant un argumentaire et une proposition de date limite de soumission des réponses.

Question d'un laboratoire : Est-ce que les propositions de mesures seront discutées avec les associations de patients / OCLAESP ?

L'ANSM communique dans le cadre des diverses commissions communes avec les associations de patients ou CEIP selon les données disponibles. Une discussion avec l'OCLAESP n'est pas prévue à ce jour et sera faite le cas échéant en lien avec le ministère.

Question du GEMME : Les génériqueurs doivent-ils faire l'évaluation des mesures de modification galénique en parallèle de celle du princeps ou doivent-ils adapter dans un second temps les modifications apportées au princeps ?

L'ANSM précise que les laboratoires concernés peuvent argumenter pour ces deux options.

Conclusion

L'ANSM rappelle que sa démarche s'inscrit dans un contexte sociétal où chaque acteur a un rôle et peut prendre une part active.

Les réponses des laboratoires au courrier de l'ANSM en date du 9 janvier 2025 sont attendues pour le 15 mai prochain. Un prochain GT sera programmé en Q4 2025.

Annexe – Note corédigée par le Leem et le Gemme, reprenant les principaux points d'attention et commentaires de leurs adhérents

Mise en place de mesures destinées à réduire les risques de détournement aux fins d'une soumission chimique

Principaux points d'attention et commentaires des adhérents du Leem et du Gemme

Contexte

En décembre 2024, l'ANSM a annoncé le lancement de son plan de lutte contre la soumission chimique, incluant la mise en place, par les titulaires d'AMM de médicaments à risque de soumission chimique (benzodiazépines dans un premier temps), de mesures pour en limiter le détournement.

Dans ce cadre, au début du mois de janvier 2025, l'ANSM a adressé aux laboratoires concernés un courrier leur demandant de lui fournir des informations détaillées, incluant une analyse approfondie, un calendrier prévisionnel de soumission réglementaire ainsi qu'un plan de mise à disposition sur le territoire français, concernant toute solution galénique envisagée pour alerter une victime potentielle.

Le Leem, le Gemme et leurs adhérents comprennent pleinement l'initiative louable de l'ANSM visant à lutter contre le détournement d'usage de médicaments à des fins de soumission chimique. Ils assurent donc l'ANSM de leur soutien quant à la mise en place de mesures visant à limiter et/ou réduire le détournement des médicaments à ces fins.

Il est toutefois essentiel d'évaluer les risques et les limites inhérents à chaque mesure, au regard des bénéfices attendus, avant leur déploiement effectif.

Aussi, en prévision de la réunion d'interface entre l'ANSM et les industriels, prévue le 2 avril 2025, le Leem et le Gemme ont souhaité transmettre à l'ANSM :

- Les principaux risques et points de vigilance soulevés par la demande de changement de formulation émise par l'ANSM ;
- Des propositions de pistes de réflexion alternatives qui pourraient utilement être instruites par l'ANSM dans le cadre de ce plan.

Enfin, le Leem et le Gemme tiennent à souligner que compte tenu de son objectif, l'efficacité de ce plan d'action dépendra aussi de l'implication de l'ensemble des acteurs de santé en ce compris celle des autorités compétentes et de la prise en compte des enjeux transfrontières qu'il soulève.

Le changement de formulation demandé par l'ANSM emporte un certain nombre de risques à mettre en regard avec le bénéfice attendu de la mesure

1/ Un changement de formulation est susceptible de soulever des risques de différentes nature dont il doit être tenu compte

Parmi les mesures pouvant être mises en place pour prévenir le détournement de certains médicaments à des fins criminelles, l'ANSM suggère dans son courrier des modifications galéniques, telles que :

- Une modification de leur apparence (exemple : changement de couleur) ;
- Une modification de leur texture (exemple : ajout d'un excipient créant des résidus après dissolution) ;
- Une modification de leur goût ou de leur odeur ;
- Une modification de leurs propriétés pharmacocinétiques pouvant avoir un impact sur la dissolution ou la désagréation ;
- L'ajout d'un marqueur biologique ou chimique facilitant leur identification analytique.

L'application de telles modifications à des médicaments commercialisés depuis de nombreuses années et indiqués majoritairement dans le traitement de pathologies de longue durée est susceptible d'avoir un impact significatif sur :

- **L'observance et l'acceptabilité des patients** actuellement traités dans une des indications approuvées dans l'AMM (notamment, trouble anxieux, insomnie sévère), du fait non seulement de ces changements galéniques visibles ou perceptibles à la prise, mais également des inconvénients organoleptiques liés à ceux-ci. Dans le cadre de la prise en charge de ces pathologies, toute modification peut être source de déstabilisation et d'anxiété supplémentaires pour le patient, générant une problématique substantielle d'observance pouvant conduire à une renonciation au traitement.

Les patients traités par ces molécules requièrent en effet, au regard de leur pathologie, la plus grande stabilité possible dans leur traitement et les industriels notent que des changements passés ont pu conduire à un rejet du traitement, le changement n'étant pas compris par les patients (exemple : suspicion d'empoisonnement remontée via les services d'information médicale à la suite du changement de couleur d'un comprimé).

Une information individuelle de chaque patient par les professionnels de santé, l'ANSM et/ou les industriels serait donc à prévoir afin de les informer de la finalité de la modification effectuée et de les rassurer sur l'absence d'impact de ces changements sur la qualité, la sécurité, ou l'efficacité du médicament dans le cadre de leur traitement ;

- **Le profil de sécurité et d'efficacité** des médicaments concernés :
 - Impact potentiel sur le profil de sécurité : l'ajout d'excipients, notamment ceux à effet notoire, pourrait entraîner des effets indésirables ou modifier la tolérance au traitement ;
 - Impact potentiel sur le profil d'efficacité : toute modification des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament est susceptible d'avoir un impact sur la biodisponibilité, et donc sur l'efficacité de celui-ci.
- **La stabilité de l'approvisionnement du marché français pour les molécules concernées.** La modification de la formulation des spécialités à base de benzodiazépines constitue un projet d'ampleur, impliquant un développement pharmaceutique complet, afin de garantir que les nouvelles formulations conservent leur profil d'efficacité, de sécurité et de qualité tout en respectant les exigences réglementaires. Tout délai dans la recherche d'excipients alternatifs,

la réalisation des études de faisabilité, l'approbation réglementaire, la réception des matières premières, ou dans les adaptations industrielles nécessaires par exemple, pourrait avoir un impact sur les délais de production, et donc de mise à disposition du traitement sur le territoire français.

2/ Il est important de mettre en rapport ces risques avec le bénéfice attendu du changement de formulation

Comme rappelé en préambule, les industriels souscrivent pleinement à la démarche globale de l'ANSM. Pour autant, ils tiennent à souligner l'importance qu'il y a à évaluer, pour chaque molécule et chaque indication, le bénéfice réel de ces modifications au regard des risques soulevés par le changement de formulation, et évoqués ci-avant.

En effet, l'étude annuelle sur la soumission chimique¹ rapporte qu'en 2022 :

- **1 229** signalements suspects ont été recensés ;
- **786** cas de soumissions chimiques possibles ont été rapportés ;
- **97** cas de soumissions chimiques vraisemblables ont été confirmés (dont 57% incriminant des substances médicamenteuses, soit environ 50 cas).

En parallèle, plus de 90 millions d'unités de spécialités à base de benzodiazépines ont été délivrées en France sur la même période.

Les modifications de formulation envisagées, appliquées à une classe thérapeutique entière présentent des risques notables. Les industriels s'interrogent donc sur l'opportunité de mettre en place ces modifications au regard de ces risques et du bénéfice attendu d'une telle mesure – qui doit prendre en compte l'impact que ces modifications auraient sur la prise en charge du grand nombre de patients traités avec ces spécialités.

Ce changement de formulation demandera un investissement conséquent en ressources et un temps d'opérationnalisation conséquent, alors que la portée et l'effectivité de la mesure restent incertaines

1/ Ces mesures, si elles devaient être mises en œuvre, nécessiteraient un temps conséquent d'opérationnalisation

La mise à disposition d'une nouvelle formulation repose sur un processus long et complexe, impliquant plusieurs étapes clés :

1. Recherche d'une formulation alternative et sélection d'une stratégie galénique appropriée ;
2. Etude de compatibilité des excipients ;
3. Développements pharmaceutique et analytique ;

¹ Soumission chimique – résultats de l'enquête 2022 : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/06/20240906-soumission-chimique-2022-plaquette.pdf>

4. Études de bioéquivalence, si requises, pour démontrer l'équivalence avec la formulation actuelle ;
5. Fabrication des lots industriels, nécessitant des ajustements potentiels des outils de production et de conditionnement ;
6. Mise en place du processus de validation
7. Etudes de stabilité ;
8. Constitution du dossier de variation et soumission aux autorités de santé pour évaluation réglementaire ;
9. Production et commercialisation accompagnée d'une large communication.

Il convient également de noter que la mise sur le marché du médicament princeps sous sa formulation modifiée marque le point de départ des études de bioéquivalence pour les spécialités génériques. Par conséquent, un délai supplémentaire de 2 à 4 ans avant la commercialisation des génériques dans leur nouvelle formulation serait à prévoir.

L'ensemble de ces étapes comporte plusieurs limites :

- Un risque d'échec à chaque phase du développement pharmaceutique ;
- Un délai minimal de mise en œuvre estimé entre 2 et 4 ans pour les spécialités princeps, et entre 4 et 8 ans pour les spécialités génériques, avant une mise à disposition effective de la nouvelle formulation sur le marché. Une période de coexistence des anciennes et nouvelles formulations serait donc à prévoir, et pourrait être source de confusion – remettant en cause l'efficacité globale de la mesure.

Dans ce contexte, outre les risques précités, les industriels souhaitent mettre l'accent sur la pertinence et la nécessité d'explorer d'autres pistes, susceptibles d'avoir un effet plus immédiat et global dans la lutte contre la soumission chimique.

2/ Nécessité d'un investissement économique substantiel

Le développement d'une nouvelle formulation constitue un investissement conséquent pour les laboratoires, englobant notamment la R&D, l'approvisionnement en matières premières, l'adaptation des équipements de production et l'accompagnement au changement. Cet investissement peut avoir un impact certain sur la rentabilité des médicaments.

3/ Portée et effectivité réelle de la mesure visant à opérer un changement de formulation

La mesure proposée par l'ANSM ne pourrait être pleinement efficace que si l'ensemble des spécialités disponibles pour une même DCI adopte une formulation intégrant un ingrédient caractéristique et harmonisé à l'échelle du territoire européen / dans la même temporalité.

Or, cette mesure semble présenter les limitations suivantes :

- **Disharmonie des formulations disponibles pour une même DCI :**
 - **Divergences entre les formulations disponibles dans les pays de l'Union européenne** : les AMM obtenues via une Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) ou une Procédure Décentralisée (DCP) restent des AMM nationales, chaque autorité compétente impliquée pouvant émettre des réserves, voire s'opposer à une

modification. Dans ce contexte, même si un laboratoire soumet une demande d'enregistrement d'une nouvelle formulation au niveau européen, il ne peut avoir la certitude que la modification sera approuvée en l'état par l'ensemble des États membres concernés.

Une harmonisation complète des différentes spécialités disponibles pour une même DCI à l'échelle européenne ne peut, en l'état actuel des discussions, être garantie. Cette absence d'uniformité laisserait la possibilité à un individu malintentionné de se procurer une formulation non modifiée dans d'autres pays ou par voie électronique, limitant ainsi l'efficacité des mesures proposées contre le risque de détournement à des fins criminelles.

- **Divergences entre la spécialité princeps et ses génériques :** Outre les délais supplémentaires de développement propres aux génériques, mentionnés plus haut, et l'exigence de bioéquivalence avec la spécialité princeps, ces médicaments peuvent néanmoins différer en termes de composition en excipients ainsi que de caractéristiques organoleptiques (goût, odeur, couleur, texture).

Ainsi, l'absence d'un alignement princeps/génériques est susceptible d'engendrer une disharmonie perceptible entre un princeps et ses génériques, pouvant mener à une complexification de la substitution officinale, voire des réticences des patients à prendre leur traitement. (ex. : présence d'un goût ou d'une odeur distincte).

Plus généralement, outre les divergences entre princeps et génériques pouvant résulter de cette opération, les laboratoires restent libres d'adapter ou non la formulation de leur médicament au regard des caractéristiques spécifiques de leur spécialité ou de contraintes techniques et industrielles propres aux processus de fabrication respectifs (et donc, s'ils reformulent, de sélectionner la modification leur semblant la plus adaptée). Une approche non coordonnée conduirait nécessairement à une très grande difficulté d'interprétation par les victimes potentielles et à une grande diversification des formulations dans cette classe thérapeutique – diversification problématique au regard des pathologies traitées, qui requièrent une stabilité dans le traitement des patients concernés. Il est par ailleurs nécessaire que toute solution industrielle fasse l'objet d'une concertation incluant tous les laboratoires concernés avant sa mise en œuvre.

Il est à noter que l'harmonisation entre princeps et génériques – voire à l'échelle de la classe thérapeutique – pourrait être difficile à mettre en œuvre, en raison du caractère confidentiel et sensible de certaines des informations dont il est question (composition exacte, procédé et lieux de fabrication, éventuelles contraintes logistiques).

- **Risque de contournement de la mesure :** les efforts de développement visant à modifier une spécialité dans sa couleur, son odeur ou son goût en cas de mélange avec un liquide ou un aliment pourraient s'avérer inefficaces. En effet, l'efficacité de cette mesure dépend fortement des caractéristiques du liquide ou de l'aliment utilisé, certains étant susceptibles d'en masquer

les effets. De plus, les études visant à analyser les caractéristiques de la spécialité une fois mélangée ne pourront couvrir l'ensemble des types d'aliments ou de liquides existants.

Les mesures envisagées par l'ANSM, outre le fait qu'elles nécessiteront des investissements humain et financier considérables de la part des laboratoires, présentent donc certaines limites qui interrogent sur leur impact réel et effectif.

Les industriels disposent déjà de procédures permettant l'identification et la gestion de l'usage détourné de leurs spécialités, en lien avec les autorités compétentes, et sont ouverts à un renforcement de la collaboration avec ces dernières.

La notion d'usage détourné d'un médicament a été introduite dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance françaises en 2022 et consiste en la « *Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou tout autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.* »

Les industriels réaffirment leur engagement dans la lutte contre l'usage détourné des médicaments, qui repose sur des processus établis, notamment :

- Un suivi de routine, incluant l'identification de ce type d'usage et l'intégration des informations pertinentes dans les rapports périodiques de sécurité (PSUR) ;
- Un système déclaratif et une collaboration active avec les autorités sanitaires et les forces de l'ordre lorsque ces dernières sont informées de potentiels cas de soumission chimique (et plus largement dans toute situation dans laquelle il existe une suspicion d'usage détourné d'un médicament à des fins frauduleuses ou criminelles).

Ces actions démontrent l'investissement et le rôle proactif dans la lutte contre l'usage détourné de médicaments que peuvent jouer les industriels, en collaboration étroite avec les différents acteurs concernés et dans le respect des compétences de chacune des parties prenantes.

Tout plan de lutte contre les actes de soumission chimique doit impliquer l'ensemble de ces acteurs, et les laboratoires sont ouverts à un renforcement de la collaboration avec les forces de l'ordre. Le Leem a d'ailleurs signé, en 2014, une déclaration de principe avec l'OCLAESP dont l'objet est de permettre une collaboration renforcée notamment en matière de lutte contre le détournement d'usage des médicaments. Les actions mises en œuvre en matière de lutte contre la soumission chimique pourraient donc notamment s'appuyer sur cette relation de confiance.

En revanche, au regard des responsabilités pharmaceutiques attachées au rôle de titulaire d'AMM – et de celui de Pharmacien Responsable – tout titulaire doit rester maître de la composition de sa spécialité, en fonction notamment des caractéristiques spécifiques de celle-ci, ainsi que des contraintes techniques et industrielles propres à son entreprise et au procédé de fabrication de la spécialité, dans le respect de la réglementation pharmaceutique applicable et du système de gestion des risques en place.

Les industriels se mobilisent d'ores et déjà dans la lutte contre l'usage détourné des médicaments, dans la limite de leurs compétences et de leur champ d'action. Ils appellent à renforcer la

collaboration avec les forces de l'ordre et rappellent que toute modification de formulation doit rester sous leur contrôle.

Plus largement, des mesures alternatives existent et doivent être envisagées afin d'apporter une réponse rapide et efficace à la problématique de la soumission chimique, en co-construction avec l'écosystème

Au-delà des interrogations soulevées par la mesure proposée, les industriels considèrent qu'une approche **plus globale, intégrant d'autres leviers d'action, permettrait de lutter plus efficacement et dans des délais raccourcis contre l'usage détourné de ces spécialités.**

Ainsi, sans remettre en cause l'objectif de cette demande – à laquelle ils souhaitent participer pleinement – les industriels souhaitent alerter sur plusieurs points clés et ouvrir le dialogue afin d'explorer des mesures alternatives (pouvant être déployées cumulativement), notamment :

- Encadrement de la prescription, incluant une restriction de la prescription initiale (exemple : restriction des spécialistes autorisés à prescrire) ;
- Encadrement de la délivrance :
 - Passage sur ordonnance sécurisée pour les médicaments les plus concernés par le détournement, ou ceux ne faisant pas encore l'objet d'un tel dispositif ; ou encore
 - Conditionnement de la prise en charge par l'assurance maladie à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien (prévue par l'article L162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale) ;
- Information et formation :
 - Formation des professionnels de santé (médecins généralistes ou spécialistes, pédiatres, gynécologues et professionnels de santé impliqués dans le suivi gynécologique, dispensateurs, sage-femmes et tout autre professionnel de santé pouvant être confronté à la problématique) sur les risques et signaux d'alerte ; ou encore
 - Campagnes de prévention et de sensibilisation auprès du grand public (et notamment des principales populations cibles) sur le risque de soumission chimique, éventuellement en complément ou en partenariat avec les actions menées par le Ministère de la Santé, la CNAM et l'ANSM.
- Outils et technologies :
 - Développement et mise à disposition de tests visant à détecter les substances incriminées, de couverts dans les établissements tels que discothèques/boîtes de nuit ou lors d'événements festifs (tels que festivals/concerts) ;

- Mise à profit d'outils et de technologies existants (tels que le dossier pharmaceutique partagé), ou développement de nouveaux outils (par exemple, mise en place de systèmes d'alertes sur les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation, comme cela a déjà été fait par l'industrie dans le cadre de son plan de bon usage relatif à la polymédication du sujet âgé) permettant un meilleur suivi et la détection de potentielles situations d'usages détournés ;
- Collaboration avec les parties prenantes :
 - Amplification de la collaboration en place avec les autorités sanitaires et les forces de police, pour une meilleure anticipation et gestion du risque lié au détournement d'usage des médicaments concernés (voir ci-dessus) ;
 - Co-construction et coordination des actions précitées avec les sociétés de professionnels de santé ainsi que les associations de patients, afin d'adopter une approche holistique engageant tous les acteurs de l'écosystème.

Les industriels réaffirment ainsi leur engagement à collaborer activement dans la lutte contre la soumission chimique et souhaitent co-construire des solutions globales, réalistes et efficaces, alliant prévention, encadrement réglementaire et sensibilisation.