HAL
open science

L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants

Manuel Macicior

To cite this version:

Manuel Macicior. L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01346831

HAL Id: dumas-01346831

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346831v1

Submitted on 19 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016 N° 89

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Manuel MACICIOR

Né le 15 mai 1985 à Saint-Jean de Luz

Le 01 juillet 2016 à BORDEAUX

Titre de la Thèse :

L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France :
enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants.

Directeur de Thèse :

Mme. le Professeur Catherine MAURAIN.

Jury :

Mme. le Professeur Catherine MAURAIN, Professeur Emérite de l'Université de Bordeaux, Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie. *Président*

Mme. Caroline CRAMBES, Docteur en pharmacie.

M. Philippe MARGOT, Docteur en pharmacie.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016 N° 89

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Manuel MACICIOR

Né le 15 mai 1985 à Saint-Jean de Luz

Le 01 juillet 2016 à BORDEAUX

Titre de la Thèse :

L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France :
enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants.

Directeur de Thèse :

Mme. le Professeur Catherine MAURAIN.

Jury :

Mme. le Professeur Catherine MAURAIN, Professeur Emérite de l'Université de Bordeaux, Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie. *Président*

Mme. Caroline CRAMBES, Docteur en pharmacie.

M. Philippe MARGOT, Docteur en pharmacie.

Remerciements

A ma Famille, A mes Amis

A mes parents, A ma sœur, A Amoña,

Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Vous avez toujours été présents pour moi, dans les bons moments, comme dans les plus difficiles. C'est grâce à votre amour, votre soutien et votre confiance que j'ai pu en arriver là. Je vous serai éternellement reconnaissant, et c'est de tout mon cœur que je vous dédie cette Thèse.

A Tatxi,

J'aurai une très grande pensée pour toi au moment de soutenir cette Thèse, car je sais à quel point tu aurais été fier de moi. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A mes Amis,

Benjamin, Jean-Baptiste, Luc, Caroline, Sophie, Alexandre, Augustin, Marie, Elsa, Xavier, Adrian, Delphine, Eneko, Pierre, Arthur. Merci les copains ! On y est arrivé finalement ! Vous m'avez accompagné durant chaque période de ma vie, et avez toujours su être à mes côtés. Je souhaite juste que ça continue.

A Marie,

De tout mon cœur, je te remercie d'avoir été là tout ce temps. Merci pour ta grande patience et tes conseils. Et puis pour le reste aussi.

Remerciements

A mes collaborateurs

A Muriel Boutillier,

Je te remercie de la confiance que tu me portes, de tout ce que tu me permets de découvrir, et surtout merci de m'avoir poussé et motivé tout au long de l'élaboration de cette Thèse. C'est un réel plaisir de travailler avec toi au quotidien !

A tous mes collègues de Nordic Pharma,

A Aurélie, Sophie, Tom, Béatrice, Fabrice, Samira, Clémence, Célestine, Nicolo, Elena, et tous les autres bien sûr ! Un très grand merci pour votre bonne humeur, votre soutien, vos encouragements, et tous ces moments passés au « Mucha » qui m'ont été d'une très grande inspiration…

Remerciements

A mes Juges

A Caroline Crambes,

Docteur en Pharmacie, Chef de Projet Assurance Qualité Pharmaceutique (Nordic Pharma)

Chantal, comme c'est ensemble que nous avons fait nos premiers pas dans le milieu professionnel, je suis très heureux que tu fasses partie de ce jury. Je prends toujours beaucoup de plaisir à travailler avec toi, et je souhaite que ça continue. Merci également pour tous ces moments d'amitié passés ensemble !

A Philippe Margot,

Docteur en Pharmacie, Ex Directeur des Ventes (Roche)

On peut se dire « tu » maintenant ? Je suis très touché que tu aies accepté d'être présent en ce jour très spécial pour moi, et je m'excuse sincèrement de t'avoir obligé à lire ces quelques pages réglementaires...Un très grand merci en tout cas !

Remerciements

A mon Président de Thèse

A Catherine Maurain,

Professeur Emérite de l'Université de Bordeaux, Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

Vous m'avez accompagné à différents moments de mon parcours étudiant, et je suis très heureux que vous soyez présente, encore une fois, afin d'assister à sa conclusion.

Vous avez toujours su partager votre passion du métier, et m'avez donné les moyens de réaliser mon projet professionnel.

Je vous remercie de m'avoir fait grandir, de m'avoir dirigé pour ce travail, et surtout de me faire l'honneur de présider cette Thèse.

Sommaire

Liste des figures 9

Liste des tableaux 11

Liste des abréviations 12

Introduction 14

PREMIERE PARTIE : LES PENURIES DE MEDICAMENTS : UNE PREOCCUPATION MAJEURE DES INDUSTRIES DE SANTÉ ET DES POUVOIRS PUBLICS 17

CHAPITRE 1 : CONTEXTE D'UNE VOLONTE DE SECURISER L'APPROVISIONNEMENT 17

Section 1 : Le médicament, un produit particulier dont l'indisponibilité peut être fortement préjudiciable pour le patient 17

A) Définitions 17

1) Ruptures de stock/ruptures d'approvisionnement 17

2) Le circuit de fabrication et de distribution du médicament en France 19

B) Impact de l'indisponibilité d'un médicament 26

1) Facteurs causant un préjudice au patient 26

2) Conséquences organisationnelles pour les dispensateurs 34

Section 2 : Origines des ruptures de flux de médicaments 43

A) Acteurs concernés et impact sur la chaîne du médicament 43

1) Enquête du LEEM 43

2) Analyse de l'Académie Nationale de Pharmacie 47

B) Analyse qualitative et quantitative 57

CHAPITRE 2 : CADRE JURIDIQUE DE L'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN 64

Section 1 : Dispositions législatives 64

A) Evolution historique 64

1) La gestion des ruptures de flux de médicaments avant 2011 64

2) Des crises sanitaires à la publication de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ou « loi Bertrand »)[47] 67

B) Le droit interne actuel : les apports de la loi du 26 janvier 2016 71

C) Le droit communautaire 72

Section 2 : Dispositions réglementaires et infra-réglementaires 73

A) Apports du décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain 73

1) Champ d'application 73

2) Introduction de la notion de rupture d'approvisionnement 73

3) Renforcement des obligations des acteurs de la chaîne du médicament 74

B) Dispositions infra-réglementaires 78

C) Structures de contrôle et sanctions 80

SECONDE PARTIE : MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE GESTION DES PENURIES DE MEDICAMENTS AU SEIN D'UN LABORATOIRE EXPLOITANT. 82

CHAPITRE 1 : APPLICATION AU SEIN D'UN ETABLISSEMENT EXPLOITANT. 82

Section 1 : Conception de la procédure 82
A) Analyse de l'existant face aux nouvelles contraintes juridiques 82
B) Description de la procédure 84
1) But 84
2) Champ d'application et fonctions concernées 84
3) Responsabilités 85
4) Références 86
5) Définitions 87
6) Procédure 89
7) Appendices 95
Section 2 : Conséquences organisationnelles : mise en oeuvre des nouvelles responsabilités de l'exploitant 96
A) Informer l'ANSM concernant les risques de ruptures et les ruptures de flux de ses médicaments 96
B) Assurer l'approvisionnement « approprié et continu » de ses médicaments 99
C) Mettre en place un centre d'appels d'urgence 101
1) Centre d'appels d'urgence permanent 101
2) DP-Ruptures 103
D) Transmettre les bilans des approvisionnements d'urgence effectués lors de ruptures 107

CHAPITRE 2 : ANALYSE DE L'IMPACT DES NOUVELLES DISPOSITIONS JURIDIQUES ET PERSPECTIVES POUR LE SECTEUR 110

Section 1 : Analyse du nouveau cadre législatif en termes de sécurisation de l'approvisionnement et évolutions en cours 110
A) Analyse critique du décret relatif à l'approvisionnement face aux contraintes du secteur 110
B) Evolutions récentes du cadre juridique : loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé 115
1) Définition de la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur 115
2) Publication de la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en situation de risque de rupture ou de rupture sur le site internet de l'ANSM (nouvel article L.5121-30 du CSP) 115
3) Nouvelles obligations pour les titulaires d'AMM et exploitants 116
4) Nouvelles contraintes pour les grossistes-répartiteurs 117
Section 2 : Perspectives et évolution vers une réglementation européenne de l'approvisionnement en médicaments 118
A) Propositions de l'Académie Nationale de Pharmacie 118
1) Pour les ruptures liées à une pénurie ou un abandon de la production de certaines substances actives 118
2) Pour les ruptures liées à un défaut de qualité des substances actives importées 119
3) Pour les ruptures liées à l'abandon de certaines formes pharmaceutiques, faute de rentabilité suffisante 120
4) Pour les ruptures liées à un défaut de qualité lors de la fabrication, ou à la politique menée en matière de fabrication (en particulier la fabrication de certaines formes de médicaments ou la gestion des stocks industriels) 120

5) Pour les ruptures liées au circuit de distribution 121
6) Pour les ruptures liées au système d'AO publics 121
7) Pour les ruptures relatives à des médicaments particuliers (médicaments orphelins, pédiatriques, radiopharmaceutiques) 122
8) Pour les ruptures liées à des tensions locales du marché 122
9) Pour les ruptures liées à un défaut de stock chez le fabricant 123
B) Mesures européennes : les débuts d'une gestion centralisée des ruptures en Europe 124
1) Contexte 124
2) Progressive implication de l'Agence Européenne du Médicament dans la gestion des ruptures 125

Conclusion 134

Bibliographie 136

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de pharmaciens d'officine ayant été confrontés à une rupture de stock depuis le début de l'année 2014 – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014) 35

Figure 2 : Réactions des patients à l'annonce d'une rupture de stock par le pharmacien d'officine – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014) 36

Figure 3 : Moyens privilégiés par les pharmaciens d'officine pour se dépanner en cas de rupture de stock – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014) 37

Figure 4 : Mesures prises par l'AGEPS en cas de rupture de médicament – Source : Données AGEPS (présentées au Groupe de Travail Hôpitaux du LEEM) 40

Figure 5 : Points de ruptures de stock apparaissant tout au long du circuit du médicament – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014) 45

Figure 6 : Nombre de ruptures/de risques de ruptures de médicaments indispensables constatés par l'ANSM – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014) 57

Figure 7 : Causes de ruptures en France – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013) 59

Figure 8 : Causes des signalements de ruptures de médicaments indispensables à l'ANSM – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014) 60

Figure 9 : Répartition des ruptures/risques de ruptures de stock en fonction du caractère indispensable/moins indispensable des médicaments – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013) 61

Figure 10 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur classe thérapeutique – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013) 62

Figure 11 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur voie d'administration – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014) 62

Figure 12 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur circuit de distribution – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013) 63

Figure 13 : Fonctionnement du DP-Ruptures – Source : Site internet Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (Juin 2016) 106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de ruptures rapportées par l'UF EAM* de l'AGEPS entre 2012 et 2015 – Source : Données AGEPS (présentées au Groupe de Travail Hôpitaux du LEEM)..... 39

Liste des abréviations

- **AFSSAPS :** Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé
- **AGEPS :** Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
- **AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **AO :** Appels d'Offres
- **AP-HP :** Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- **ARS :** Agence Régionale de Santé
- **ASC :** Aire Sous la Courbe
- **ATU :** Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **BPDG :** Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain
- **BPF :** Bonnes Pratiques de Fabrication
- **CCAG-FCS :** Cahier des Clauses Administratives Générales applicables aux marchés de Fournitures Courantes et Services
- **CCAP :** Cahier des Clauses Administratives Particulières
- **CHMP :** Committee for Medicinal Products for Human Use
- **Cmax :** Concentration maximale
- **CMDh :** Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human
- **CNAM :** Caisse Nationale d'Assurance Maladie
- **CSP :** Code de la Santé Publique
- **DCI :** Dénomination Commune Internationale
- **DCP :** Procédure Décentralisée
- **DHPC :** Direct Healthcare Professional Communications
- **EAHP :** European Association of Hospital Pharmacists

- **EEE :** Espace Economique Européen
- **EEN :** Excipient à Effet Notoire
- **EMA :** European Medicines Agency
- **FDA :** Food and Drug Administration
- **FOLM :** Forme pharmaceutique Orale à Libération Modifiée
- **GMP :** Good Manufacturing Practices
- **HMA :** Heads of Medicines Agencies
- **IGAS :** Inspection Générale des Affaires Sociales
- **JOUE :** Journal Officiel de l'Union Européenne
- **LEEM :** LEs Entreprises du Médicament
- **MPUP :** Matière Première à Usage Pharmaceutique
- **MRP :** Procédure de Reconnaissance Mutuelle
- **PGR :** Plan de Gestion des Risques
- **PRAC :** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- **PSUR :** Periodic Safety Update Report
- **PUI :** Pharmacie à Usage Intérieur
- **R&D :** Recherche et Développement
- **SNIP :** Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
- **UCD :** Unité Commune de Dispensation
- **UE :** Union Européenne
- **UF :** Unité Fonctionnelle

Introduction

L'indisponibilité des médicaments est un problème majeur auquel doit faire face l'industrie pharmaceutique.

Les chiffres présentés par l'autorité de santé française et les instances représentatives du secteur montrent que le nombre de médicaments en situation de rupture a été multiplié par 10 en France, entre 2007 et 2014.

Ainsi, malgré les actions progressivement mises en place par les pouvoirs publics et les acteurs de la chaîne du médicament, il s'agit d'un phénomène en constante évolution et ayant un fort retentissement en termes de santé publique.

Encore récemment, différentes situations de pénuries ont défrayé la chronique, parmi lesquelles nous pouvons citer :

- La pénurie de Lévothyrox® (Merck Serono), de Juin à Octobre 2013

Ce médicament a fait l'objet d'une demande en très forte croissance et les capacités de production du laboratoire n'ont plus permis de répondre aux besoins des patients. Le Lévothyrox®, permettant de réguler l'activité de la thyroïde, est prescrit à plus de 3 millions de patients en France. Cette pénurie était d'autant plus préoccupante qu'il s'agit d'un traitement à marge thérapeutique étroite, et d'autant plus anxiogène pour les patients que ce traitement permanent est nécessaire au maintien de leur condition.

- La pénurie de vaccins tetra- et pentavalents utilisés en pédiatrie, depuis fin 2014

Les vaccins Infanrix Tetra® et Infanrix Quinta® (GSK), Pentavac® (Sanofi Pasteur), ont également fait l'objet de tensions d'approvisionnement suite à l'explosion de la demande mondiale de la valence coqueluche. Cette explosion de la demande, liée à des modifications des politiques vaccinales, est venue s'ajouter à des rendements des souches moindres et à des défauts de qualité. Ces pénuries de vaccins sont très problématiques car la production d'un vaccin nécessite 18 mois, et elles engendrent une nouvelle polémique dans un contexte de défiance de l'opinion publique vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. En effet, certaines

voix s'élèvent et prétendent que ces ruptures seraient liées à une stratégie des laboratoires concernés, afin de promouvoir leurs ventes de vaccins hexavalents, comme Infanrix Hexa®, plus onéreux et parfois refusés par les patients car protégeant également contre l'hépatite B et soupçonnés de provoquer la sclérose en plaques.

Les indisponibilités de médicaments ont un impact majeur sur l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament : fabricants, distributeurs, prescripteurs, dispensateurs et patients. Elles vont avoir des conséquences organisationnelles, en perturbant le bon fonctionnement du circuit de distribution des médicaments, des conséquences financières parfois très importantes, et elles vont surtout faire obstacle à la bonne prise en charge des patients, qui est la préoccupation principale des acteurs de santé.

Différents facteurs conditionnent l'impact de l'indisponibilité d'un médicament pour les patients. Ces facteurs sont liés aux patients eux-mêmes, et au caractère indispensable des médicaments en situation de rupture. L'impact peut être très important pour les patients, dans la mesure où il peut aller jusqu'à une perte de chance, voire à une mise en jeu du pronostic vital, ceci venant s'ajouter aux désagréments et à l'angoisse liés à la situation.

Dans un monde où la santé est au cœur des préoccupations, il devient donc urgent de réfléchir collectivement à la mise en place d'actions visant à limiter le phénomène des pénuries de médicaments, et de trouver des solutions qui permettront de ne pas interrompre la prise en charge des patients.

Néanmoins, avant de mettre en place des actions collectives efficaces, il convient de déterminer quelles sont les différentes origines des ruptures de médicaments, leurs causes, leurs facteurs aggravants, tout en tenant compte des difficultés structurelles/économiques auxquelles le secteur doit faire face.

Depuis fin 2011, suite à l'affaire du « Mediator® », le cadre juridique relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a évolué en France, et plus récemment au niveau européen.

Suite à ces nouvelles mesures, des actions ont déjà été mises en places par les différents acteurs du secteur. Les établissements exploitants, de par leur position centrale entre la chaîne de production et le circuit de distribution, ont eu un rôle évident à jouer.

Actuellement, de nouvelles évolutions du cadre juridique sont en cours en France.

Nous présenterons, dans une première partie, le contexte des pénuries de médicaments en France, en définissant notamment leur nature et leurs impacts sur le secteur, ainsi que le dispositif juridique encadrant l'approvisionnement en médicaments à usage humain.
Dans une deuxième partie, nous exposerons le nouveau dispositif de sécurisation de l'approvisionnement et de gestion des pénuries de médicaments, qui sera illustré par le cas pratique de la mise en place des nouvelles obligations au sein d'un laboratoire exploitant.
Une analyse quant à l'impact de ces nouvelles dispositions pour l'industrie pharmaceutique, à leurs apports et à leur réel intérêt sera menée, avant de réfléchir sur les différentes perspectives évolutives de ce système.

PREMIERE PARTIE : LES PENURIES DE MEDICAMENTS : UNE PREOCCUPATION MAJEURE DES INDUSTRIES DE SANTÉ ET DES POUVOIRS PUBLICS

CHAPITRE 1 : CONTEXTE D'UNE VOLONTE DE SECURISER L'APPROVISIONNEMENT

Section 1 : Le médicament, un produit particulier dont l'indisponibilité peut être fortement préjudiciable pour le patient

A) Définitions

1) Ruptures de stock/ruptures d'approvisionnement

Toutes les entreprises peuvent être concernées par les ruptures de stock, dès lors qu'elles font intervenir une activité de production ou de distribution, et ce quel que soit leur secteur d'activité.

C'est la raison pour laquelle il existe de nombreuses définitions générales de la notion de rupture de stock.

Le dictionnaire Larousse, par exemple, la définit comme le *« niveau d'un stock de marchandises ou de produits finis devenu insuffisant pour assurer la satisfaction de la demande de ces produits »*.[1]

Le secteur du médicament est un secteur particulier. Dans la mesure où il touche à la santé des personnes, le médicament n'est pas un produit comme les autres et son indisponibilité peut, dans certains cas, avoir de graves conséquences sur l'état de santé des patients.

Il était donc nécessaire que cette notion de rupture de stock soit définie de manière plus spécifique au médicament.

Ainsi, la notion de « rupture d'approvisionnement » a été introduite, pour la première fois pour le médicament, par le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, la définissant comme *« l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur […] de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du*

pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient ».[2]

Nous verrons que si cette définition précise à quel moment l'indisponibilité d'un médicament est considérée comme une rupture d'approvisionnement, elle présente certaines limites car elle ne tient pas compte des origines multiples des ruptures et de leurs conséquences possibles pour les patients.

Plus communément et selon la définition admise par le LEEM (LEs Entreprises du Médicament), les ruptures de stock et les ruptures d'approvisionnement sont deux sous-types de ruptures de flux de médicaments, déterminées en fonction de leur origine :

- les ruptures de stock correspondent à une indisponibilité des médicaments chez le fabricant ;
- les ruptures d'approvisionnement correspondent à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement/de distribution des médicaments, rendant momentanément impossible leur délivrance aux patients.

Enfin, selon l'Ordre National des Pharmaciens[3], en accord avec l'approche de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)[4], la rupture d'approvisionnement peut être imputable notamment à une rupture de stock ou à une rupture dans la chaîne de distribution :

- rupture de stock : impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament ;
- rupture dans la chaîne de distribution : non approvisionnement d'une officine ou d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) en l'absence de rupture de stock.

Au cours de ce travail, nous aborderons les ruptures de flux de médicaments dans leur globalité, c'est-à-dire comprenant à la fois les ruptures de stock, les ruptures d'approvisionnement, et les ruptures dans la chaîne de distribution.

2) Le circuit de fabrication et de distribution du médicament en France

Le médicament fait l'objet d'un circuit spécifique, au cours duquel interviennent de nombreux acteurs qui vont y jouer un rôle particulier, depuis sa fabrication jusqu'à sa dispensation aux patients.

Chacun de ces acteurs est soumis à une réglementation très restrictive et est largement surveillé par les autorités de santé.

De plus, en France, le médicament fait partie du monopole des pharmaciens. Ce monopole est défini par l'article L.4211-1 du Code de la Santé Publique (CSP), selon lequel *« la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine »* et *« la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments […] »* sont réservées, sauf dérogations, aux pharmaciens.[5]

Le monopole des pharmaciens a pour objectif de toujours privilégier l'intérêt de santé publique face à la logique économique, et ce au travers du pharmacien, car celui-ci est reconnu et justifie des compétences nécessaires.
Le pharmacien assure le respect des dispositions relatives au médicament et engage sa responsabilité lorsqu'il exerce son activité.

Nous nous intéresserons ici aux principaux acteurs intervenant dans le circuit de fabrication et de distribution d'un médicament, une fois que celui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et qu'il est commercialisé, car c'est au cours de ces étapes que peuvent apparaître des difficultés pouvant conduire à des ruptures de flux médicaments.

C'est le bon fonctionnement de l'ensemble de ce circuit qui permet aux patients d'avoir accès à leur traitement, dans des délais compatibles avec la prise en charge de leurs pathologies.

a) Les acteurs

α) Etablissements pharmaceutiques

En France, la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments ne peuvent être réalisées qu'au sein de structures particulières appelées « établissements pharmaceutiques » et régies par le Chapitre IV, Titre II, Livre Ier, Cinquième partie du CSP.[6]

L'ouverture de ces établissements doit faire l'objet d'une autorisation délivrée par l'ANSM[7], et leurs activités doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont également définis par décision de l'ANSM[8] : il s'agit des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain (BPDG).

De plus, les établissements pharmaceutiques doivent être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien : le pharmacien responsable.
Le pharmacien responsable justifie d'une expérience pratique appropriée, en qualité et/ou en pharmacovigilance selon l'activité de son établissement. Il est personnellement responsable des activités de l'entreprise et de l'application des dispositions qui s'y rapportent.[9]

Les établissements pharmaceutiques sont donc autorisés pour l'activité à laquelle ils participent, et ils sont régulièrement inspectés par les autorités de santé.[10]

Parmi eux, on distingue :

- **Fabricants de substances actives**

Ils fabriquent les substances actives qui entrent dans la composition des médicaments. Ce sont des établissements pharmaceutiques autorisés, au même titre que les fabricants de produits finis.[11]

- **Fabricants de produits finis**

Ils sont responsables d'une partie ou de l'ensemble des étapes de fabrication des médicaments : achat des matières premières, achat des articles de conditionnement, opérations

de production du produit fini, opérations de conditionnement, réalisation des contrôles qualité, libération des lots.[12]

Les fabricants de produit finis sont également tenus :[13]

- de vérifier la qualité et la provenance/l'authenticité des matières premières qu'ils utilisent ;
- de veiller à ce que les substances actives qui entrent dans la composition des médicaments qu'ils fabriquent aient été fabriquées et distribuées conformément aux BPF et aux BPDG.

- **Exploitants**

Ils exploitent des médicaments dont les AMM sont détenues par le titulaire de l'AMM. Il peut s'agir de la même entité ou d'une entité différente.
L'exploitation d'un médicament comprend les activités de distribution en gros, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, le suivi des lots et les opérations de stockage.[12,14]

- **Dépositaires**

Ils assurent, pour le compte d'un exploitant, d'un fabricant ou d'un importateur qui fait appel à eux, les opérations de stockage et la logistique de distribution en gros.[10,12]

- **Grossistes-répartiteurs**

Ils achètent les médicaments auprès des exploitants ou de leurs dépositaires pour les revendre, sur leur territoire de répartition, aux officines principalement. Ils sont donc responsables des opérations de stockage et des activités de distribution en gros.[10,12]

- **Importateurs**

Ils se livrent à l'importation, aux opérations stockage, à la réalisation des contrôles qualité et à la libération des lots de médicaments relevant du monopole pharmaceutique, notamment lorsque ceux-ci proviennent d'Etats non membres de l'Union Européenne (UE) et non parties à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE) (ou lorsqu'il proviennent d'Etats membres mais qu'ils n'ont pas été fabriqués par un fabricant autorisé par l'autorité de santé de l'Etat membre auquel ils appartiennent).[12]

- **Distributeurs en gros à l'exportation**

Ils se livrent aux opérations de stockage de médicaments relevant du monopole pharmaceutique, en vue de leur exportation en l'état vers des pays tiers à l'UE.[12]

- **Centrales d'achats pharmaceutiques**

Les centrales d'achats pharmaceutiques achètent et stockent, en leur nom ou pour le compte d'une officine, des médicaments non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, c'est-à-dire dont les prix ne sont pas réglementés. Elles effectuent ces opérations en vue de leur distribution en gros et en l'état aux officines.[12]

β) Autres acteurs

Ce sont :

- **Fabricants d'excipients**

Ils ne sont pas établissements pharmaceutiques, et n'ont donc pas à se soumettre aux mêmes obligations.
En revanche, toute activité de fabrication d'excipients doit être déclarée auprès de l'ANSM.[11]
De plus, en accord avec les lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain, publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) du 21 mars 2015, les fabricants d'excipients sont tenus de déterminer, sur la base d'une analyse de risques, et selon le type d'excipient et son utilisation prévue, les BPF appropriées et de les respecter.[15]

- **Titulaires d'AMM**

Le titulaire d'AMM est une personne physique ou morale bénéficiant d'une AMM pour un médicament, telle que définie à l'article L.5121-8 du CSP.[16]
Il n'est pas nécessairement établissement pharmaceutique. Néanmoins, dans le cadre de l'AMM qu'il détient, il est soumis aux obligations prévues par les pays dans lesquels son médicament est enregistré.

- **ANSM**

L'ANSM est l'autorité de santé française.

C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, dont la mission principale est d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé (des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques et de tatouage, et des biocides), et d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients.[17]

Concernant le médicament plus précisément, l'ANSM *« participe à l'application des lois et règlements et prend [...] des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation »*.[18]

L'ANSM a donc un rôle de surveillance et un pouvoir décisionnaire. Elle va intervenir tout au long du cycle de vie des médicaments afin de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. Et si ces conditions ne sont pas réunies, elle peut alors retirer, suspendre ou modifier leur AMM.[19]

Afin de veiller à l'application des lois et règlements, et notamment des règles de bonnes pratiques, l'agence réalise des inspections des établissements pharmaceutiques.[20]

Là encore, lorsque des manquements sont constatés, elle peut restreindre, suspendre ou interdire leurs activités.[21]

Enfin, l'ANSM est autorisée à prononcer des sanctions financières dont les montants sont proportionnels à la gravité et à la répétition des manquements constatés.[22]

b) La distribution en ville et à l'hôpital

α) Le circuit de distribution en ville

En ville, le médicament est dispensé au détail aux patients au niveau des officines.[23,24]

Depuis 2014, la vente en ligne de médicaments qui ne sont pas soumis à prescription obligatoire est également autorisée.[25] Néanmoins, les sites de vente en ligne doivent être

rattachés à des officines autorisées[26] et sont sous la responsabilité des pharmaciens titulaires de celles-ci.[27]

Les officines s'approvisionnement soit auprès de grossistes-répartiteurs (dans 80 % des cas), soit directement auprès des laboratoires ou de leurs dépositaires : ce sont les « ventes directes ». Enfin, depuis 2009, les officines peuvent mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables par l'intermédiaire de centrales d'achats pharmaceutiques.[10]

L'avantage du recours aux grossistes-répartiteurs est qu'ils sont tenus de disposer d'un stock d'au moins deux semaines de consommation habituelle, et ce pour neuf dixièmes des spécialités effectivement commercialisées en France.[28]
Cela permet aux officines de grouper leurs commandes de médicaments, notamment lorsque ces médicaments sont commercialisés par des laboratoires différents, et de s'approvisionner rapidement selon leurs besoins.

β) Le circuit de distribution à l'hôpital (en établissements de santé et établissements médico-sociaux)

En établissements de santé et établissements médico-sociaux, les médicaments sont gérés au niveau des PUI.
Le rôle des PUI est de couvrir les besoins en médicaments des patients de leurs établissements. En effet, elles ne dispensent les médicaments qu'aux patients qui y sont hospitalisés ou qui y résident.[10,29]

Néanmoins, certaines catégories de médicaments peuvent être délivrées au détail au public : il s'agit des médicaments rétrocédables.
La rétrocession est limitée aux médicaments inscrits sur une liste arrêtée conjointement par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.[10,23,30] Ceux-ci bénéficient d'une autorisation, et leur vente aux patients non hospitalisés se justifie *« par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance »*.[31,32]

Pour 95 % de leurs médicaments, les PUI s'approvisionnement directement auprès des laboratoires ou de leurs dépositaires.
Au niveau des établissements publics, les achats se font selon des procédures d'Appels d'Offres (AO), et sont réglementés par le code des marchés publics.
Au niveau des établissements privés, les achats se font sur la base de prix négociés par les centrales de référencement, et sont soumis au code du commerce.[10]

Pour les 5 % de médicaments restant, les PUI s'approvisionnement auprès des grossistes-répartiteurs. Il s'agit essentiellement de commandes de dépannage ou complémentaires aux AO.[10]

B) Impact de l'indisponibilité d'un médicament

1) Facteurs causant un préjudice au patient

Les enquêtes réalisées par IPSOS dans le cadre de l'Observatoire sociétal du médicament, auprès de 1017 personnes en 2014 et de 1010 personnes en 2015, ont montré que respectivement 23 % et 29 % des français interrogés identifiaient les ruptures de flux de médicaments à l'officine comme une menace pour leur santé.[33,34]

Cependant, cette enquête ne faisait pas la distinction entre une véritable rupture d'approvisionnement et un simple retard de livraison en pharmacie, et elle ne tenait pas compte des facteurs pouvant accroître le préjudice pour les patients, et donc leur inquiétude.

Ainsi, l'indisponibilité des médicaments préoccupent une grande partie du grand public, car elles peuvent avoir des conséquences graves sur l'état de santé des patients, même en cas d'interruption de traitement de courte durée.

Différents facteurs vont conditionner l'impact de l'indisponibilité d'un médicament pour les patients :

a) <u>Gravité de la pathologie traitée</u>

Plusieurs critères vont permettre de déterminer la gravité d'une pathologie, et notamment :

- la morbi-mortalité liée à la maladie ;
- le handicap entraîné par la maladie ;
- la qualité de vie et l'état de santé perçu par le malade.

Selon la gravité de la pathologie traitée par un médicament, son indisponibilité peut avoir des conséquences plus ou moins graves pour le patient.

Les ruptures de flux de médicaments permettant la prise en charge de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, notamment à court terme, entraînant un handicap lourd ou affectant de manière importante l'état de santé des patients sont particulièrement préoccupantes. Il en est

de même pour les médicaments utilisés lors des phases aiguës de certaines pathologies (situations d'urgence).
Dans ces cas-là, l'absence de traitement peut se révéler extrêmement anxiogène pour les patients, car l'interruption de traitement peut conduire à une perte de chance : détérioration de leur état de santé, hospitalisation, voire décès.
C'est le cas par exemple des anticancéreux ou de médicaments indiqués dans certaines pathologies cardiaques sévères.

En revanche, l'absence de médicaments indiqués dans des pathologies bénignes aura peu de conséquences pour les patients, si ce n'est d'occasionner une gêne plus ou moins importante.

b) Intérêt thérapeutique du médicament

Parmi l'ensemble des médicaments disponibles en France, tous n'ont pas le même intérêt thérapeutique pour les patients.

Plusieurs caractéristiques vont permettre de déterminer l'intérêt thérapeutique d'un médicament :

- **Son caractère préventif, curatif ou symptomatique**

Selon le caractère préventif, curatif ou symptomatique d'un médicament, son indisponibilité n'aura pas les mêmes conséquences pour les patients.
L'absence d'un traitement préventif aura le moins d'impact car celui-ci permet de prévenir une pathologie qui ne s'est pas encore déclarée. De plus, dans certains cas, des mesures de précaution particulières comme par exemple éviter certains comportements à risques ou mettre en place des mesures hygiéno-diététiques efficaces peuvent permettre d'éviter l'état pathologique aux patients.
L'indisponibilité d'un médicament curatif (ou traitement de fond) quant à elle, est plus gênante, car elle va empêcher l'amélioration de l'état de santé, la stabilisation/le ralentissement de la progression de la maladie, ou la guérison des patients.
Enfin, l'indisponibilité d'un médicament symptomatique va constituer une gêne plus ou moins importante pour les patients, dans la mesure où ces traitements sont utilisés pour faire face aux symptômes liés à la pathologie ou aux traitements fond associés.

- **Sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la pathologie**

L'intérêt thérapeutique d'un médicament va également être lié à sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la pathologie.

En effet, l'indisponibilité d'un traitement de référence, d'un traitement de première intention, ou d'un traitement de deuxième ligne n'aura pas les mêmes conséquences sur les patients, ni de conséquences sur les mêmes patients.

Les traitements de première ligne vont généralement concerner une population large, contrairement aux traitements de deuxième intention utilisés chez des sous-populations de patients (patients dont la maladie n'est pas contrôlée par les premiers par exemple).

Parallèlement, l'absence d'un traitement de deuxième intention chez des patients pour lesquels le traitement de première intention n'est pas efficace peut les conduire à une situation d'impasse thérapeutique.

c) Existence d'alternatives thérapeutiques

Le fait qu'un médicament réponde à des besoins suffisamment ou insuffisamment couverts, selon le stade et/ou la forme de la maladie, c'est-à-dire l'existence ou l'absence d'alternatives thérapeutiques, vont également conditionner l'impact de son indisponibilité pour les patients.

En effet, lors d'une rupture de flux d'un médicament pour lequel il existe une ou plusieurs alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non), les patients peuvent se tourner vers un autre traitement, sans interrompre la prise en charge de leur pathologie. Lorsqu'il n'existe pas d'alternative en revanche, ils se voient contraints d'interrompre leur traitement.

Par ailleurs, lorsque des alternatives thérapeutiques existent, il faut déterminer si elles sont identiques ou si elles présentent des différences par rapport au médicament qui se trouve en situation de pénurie, et donc si elles peuvent avoir des conséquences sur la prise en charge des patients.

- **Alternatives thérapeutiques dans le répertoire des groupes génériques**

Lorsqu'un médicament appartenant à un groupe générique est en rupture, qu'il s'agisse d'un médicament de référence ou d'un médicament générique, le patient peut se tourner vers un autre médicament appartenant à ce même groupe (substitution possible par le pharmacien), et la substitution aura généralement peu de conséquences pour lui.

Médicaments de référence et médicaments génériques appartenant à un même groupe générique ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et sont bioéquivalents.[35]

Néanmoins, des différences peuvent exister et doivent être prises en compte :

- Composition qualitative et quantitative en excipients, et plus particulièrement en Excipients à Effet Notoire (EEN)

Les excipients sont des substances sans aucune activité pharmacologique.
Les différences d'excipients pouvant exister entre princeps et génériques peuvent être à l'origine de différences en termes de taille, de forme, de couleur ou de goût du médicament. Ceci aura en général peu d'impact pour les patients.

Mais dans de rares cas, certains excipients peuvent être la cause d'une mauvaise tolérance chez des patients sensibles, la plupart du temps allergiques ou présentant un syndrome d'intolérance particulier : il s'agit des EEN, définis par l'article R.5121-1 du CSP comme *« tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients »*.
C'est le cas par exemple de l'amidon de blé, contre-indiqué en cas d'allergie au gluten, de l'aspartam, contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie, ou encore de l'huile d'arachide, contre-indiquée en cas d'allergie à l'arachide (risque d'urticaire, choc anaphylactique).[36]

- Biodisponibilité

Pour que la bioéquivalence soit démontrée entre princeps et génériques, il faut que les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (Aire Sous la Courbe (ASC) et Concentration maximale (Cmax)) moyens obtenus avec les deux produits soient inclus dans l'intervalle [80,00 % - 125,00 %].[37]

Ainsi princeps et génériques peuvent présenter des différences en termes de biodisponibilité, tout en étant considérés bioéquivalents, et ce d'autant plus que les études de bioéquivalence peuvent être menées dans des conditions pouvant minimiser la variabilité inter-sujets (sujets en bonne santé, volontaires, jeunes (de 18 à 55 ans), ne prenant aucun médicament, de taille et de poids normaux, et non-fumeurs ; études en « dose unique » ; extrapolation des résultats

obtenus avec le dosage le plus faible d'un médicament).

Selon certains experts, ces différences relatives au profil pharmacocinétique peuvent avoir des conséquences pour les patients, en termes d'efficacité et de tolérance, et particulièrement pour les produits à marge thérapeutique étroite.

Les produits à marge thérapeutique étroite sont des médicaments pour lesquels les concentrations efficaces et les concentrations toxiques sont très proches. Les concentrations plasmatiques après la prise du médicament ne doivent donc pratiquement pas varier, sinon l'effet attendu peut ne pas être obtenu ou des effets indésirables peuvent apparaître. D'ailleurs, pour ces médicaments, les résultats comparatifs des paramètres pharmacocinétiques doivent être compris dans l'intervalle [90 % - 111 %].[36,37]

Parmi les médicaments à marge thérapeutique étroite, on peut citer par exemple certains traitements utilisés dans la prise en charge de l'épilepsie (phénitoïne), de la schizophrénie (clozapine), de pathologies endocriniennes (lévothyroxine sodique) ou de pathologies cardiaques (métoprolol).

Les catégories de population à risque lors de la substitution sont notamment les personnes âgées, les sujets présentant des troubles mentaux, des troubles gastro-intestinaux, ou encore une insuffisance rénale ou hépatique.

- <u>Autres différences pouvant perturber le patient habitué à la prise de son traitement</u>

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate étant considérées comme la même forme pharmaceutique, par exemple comprimés et gélules, les médicaments génériques peuvent se présenter sous une forme pharmaceutique différente de celle du princeps. De même, en application de l'article R.5121-5-1 du CSP, les spécialités se présentant sous une Forme pharmaceutique Orale à Libération Modifiée (FOLM) différente de celle du princeps peuvent, sauf en cas de risque pour la santé des patients, être inscrites au répertoire des groupes génériques.

De plus, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. [38]

Enfin, les présentations peuvent être différentes entre princeps et génériques : nombre d'Unités Communes de Dispensation (UCD) par boîte, nature du conditionnement primaire (par exemple piluliers ou plaquettes thermoformées).

- **Médicaments essentiellement similaires (ou médicaments « hybrides »)**

Les médicaments essentiellement similaires peuvent également être considérés comme des alternatives thérapeutiques identiques.

Ils sont définis par l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC et correspondent à des médicaments génériques pour lesquels des résultats d'études précliniques et/ou cliniques sont nécessaires car[39] :

- ils ne répondent pas strictement à la définition du médicament générique ;
- les études de biodisponibilité ne peuvent pas être utilisées pour démontrer leur bioéquivalence par rapport au médicament de référence ;
- ils présentent des différences par rapport au médicament de référence, pouvant concerner la substance active, l'indication thérapeutique, le dosage, la forme pharmaceutique ou encore la voie d'administration.

- **Equivalents thérapeutiques**

Enfin, lorsque des alternatives thérapeutiques vraies n'existent pas, les patients peuvent parfois se tourner vers des équivalents thérapeutiques, c'est-à-dire des médicaments équivalents qui vont permettre la prise en charge de leur pathologie.

Il peut s'agir par exemple :

- de la même molécule, disponible sous une forme pharmaceutique différente et ne présentant pas obligatoirement la même biodisponibilité

Dans ce cas, une adaptation de la dose et un suivi particulier du patient peuvent être nécessaires.

- d'un produit identique, autorisé dans une autre indication

Selon la procédure d'enregistrement, deux médicaments constitués de la même substance active peuvent être enregistrés dans des indications différentes. Ainsi dans certains cas

exceptionnels, le patient peut se voir prescrire un médicament hors-AMM, dans le respect des règles relatives à la prescription hors-AMM.

- d'une forme pharmaceutique spécifique

Cela peut concerner les formes pédiatriques, développées spécifiquement pour cette sous-population de patients, qui peuvent être utilisées par des populations adultes en respectant la posologie chez l'adulte.

- d'une molécule différente, appartenant à la même classe thérapeutique ou à une classe thérapeutique différente

Ici, le mode d'action du médicament sera différent, tout comme son rapport bénéfice/risque.

Ainsi, lorsqu'un médicament est en situation de rupture, les patients peuvent se tourner vers des alternatives thérapeutiques si elles existent.

Néanmoins, des différences peuvent exister entre ces traitements de substitution et leur traitement initial.
Ces différences peuvent avoir des conséquences psychologiques chez les patients habitués à leur traitement. En effet, les patients bien équilibrés avec leur traitement auront des difficultés à en changer, même pour un traitement équivalent, et notamment dans le cadre de pathologies lourdes et chroniques ou chez les personnes âgées.
De plus, ces traitements de substitution peuvent parfois présenter des différences en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au traitement initial.

Il est donc primordial de tenir compte de ces différences, au cas par cas, pour chaque patient.

d) Durée de l'indisponibilité

Le dernier facteur qui va conditionner l'impact de l'indisponibilité d'un médicament pour les patients est bien évidemment la durée de la période de rupture.

En effet, une rupture va poser problème lorsque l'indisponibilité du médicament empêche les patients de prendre leur traitement au bon moment, c'est-à-dire :

- en initiation de traitement, lorsque le traitement n'est pas disponible et que cela va retarder leur prise en charge thérapeutique ;
- lors du renouvellement d'ordonnance, lorsque le traitement n'est pas disponible et que cela va engendrer une interruption de leur prise en charge.

Ainsi, la durée de la rupture doit être mise en parallèle des stocks résiduels de médicament, disponibles dans le circuit de distribution (chez les grossistes-répartiteurs ou au sein des officines) ou chez le patient lui-même, mais également de la posologie et de la fréquence d'administration du médicament.

Il est évident qu'une pénurie de médicament d'une semaine, pour un médicament devant être pris mensuellement, aura peu d'impact pour un patient qui se rend chez son pharmacien un mois avant d'être à court de traitement.

En revanche, certaines ruptures peuvent être longues, notamment lorsque le cycle de fabrication de ces produits est long car cela va influer sur leur date de remise à disposition. En effet, plus le cycle de fabrication d'un médicament est long, plus le risque que celui-ci soit indisponible longtemps est grand.

En conclusion, différents facteurs doivent impérativement être pris en compte lorsqu'un médicament se retrouve en situation de pénurie, car ils vont permettre d'identifier l'impact de l'indisponibilité de ce produit pour les patients, et de déterminer les mesures qui doivent être mises en place afin de limiter au maximum le préjudice pour les patients.

Certains médicaments vont ainsi être indispensables ou essentiels à la prise en charge des patients, c'est pourquoi il est important de bien les identifier et de mettre en place des mesures afin de limiter l'impact des ruptures les concernant.

2) Conséquences organisationnelles pour les dispensateurs

Les ruptures de flux de médicaments vont principalement être préjudiciables pour le patient, qui est le consommateur final des médicaments et pour lequel il s'agit d'enjeux de santé, en dehors de tout aspect financier.

Néanmoins, les ruptures vont également largement impacter les dispensateurs. Les dispensateurs sont situés en bout de chaîne du circuit de distribution des médicaments et leur marge de manœuvre est généralement étroite en cas de rupture. Pourtant, ils doivent assurer la prise en charge des patients et leur délivrer leurs médicaments.

Les conséquences pour les dispensateurs vont ainsi être liées à la gestion des patients, à la gestion des ruptures elles-mêmes, et à la recherche de solutions alternatives pour les patients. Elles seront donc essentiellement de types organisationnelles et financières.

a) **En ville**

En ville, le dispensateur est le pharmacien d'officine.

C'est lui qui est directement en contact avec les patients, et donc qui va leur annoncer que leur médicament n'est pas disponible.

Il va ainsi devoir :

- prendre en charge les patients, gérer leur réaction et leur éventuelle inquiétude ;
- se renseigner auprès des différents acteurs du circuit du médicament afin d'obtenir des informations concernant la rupture (par exemple durée de la rupture, date de remise à disposition du produit, existence d'un stock de dépannage et si oui modalités d'approvisionnement, possibilité d'importation de produits équivalents,…), et ainsi être capable d'informer et de répondre aux questions des patients ;
- faire le nécessaire afin de limiter au maximum l'impact de l'indisponibilité d'un médicament sur la prise en charge des patients, en cherchant une solution alternative pour qu'ils disposent de leur traitement ou en recherchant d'éventuelles alternatives thérapeutiques disponibles avec le médecin.

Le principal problème lié aux ruptures en ville est leur fréquence de survenue.

Selon l'enquête « Ruptures d'approvisionnement » réalisée du 5 au 18 février 2014 auprès de 1066 pharmaciens d'officine par Call Medi Call, groupe GMG [40], quasiment tous les pharmaciens ont été confrontés à une rupture depuis le début de cette année-là, et seul 0,9 % d'entre eux n'en a pas connu.

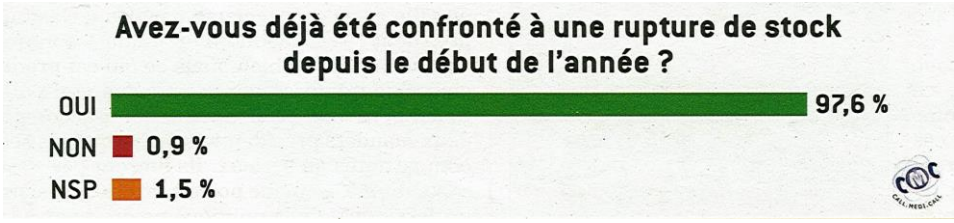

Figure 1 : Pourcentage de pharmaciens d'officine ayant été confrontés à une rupture de stock depuis le début de l'année 2014 – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014)

Le phénomène des ruptures de flux de médicaments est donc omniprésent en ville, et il ne semble pas s'améliorer selon les pharmaciens : 70,2 % d'entre eux considèrent que les ruptures se sont aggravées, avec des indisponibilités de médicaments qui surviennent plus de 5 fois par mois pour 80 % des personnes interrogées.

En situation de rupture, les pharmaciens d'officines sont confrontés à de nombreuses difficultés, parmi lesquelles nous pouvons citer :

- **La réaction des patients**

Selon l'enquête de Call Medi Call, la plupart d'entre eux réagit avec patience et compréhension (56,8 %), mais plus du quart réagit de façon conflictuelle (26,6 %) et 1 patient sur 10 n'hésite pas à changer de pharmacie (11,1 %).

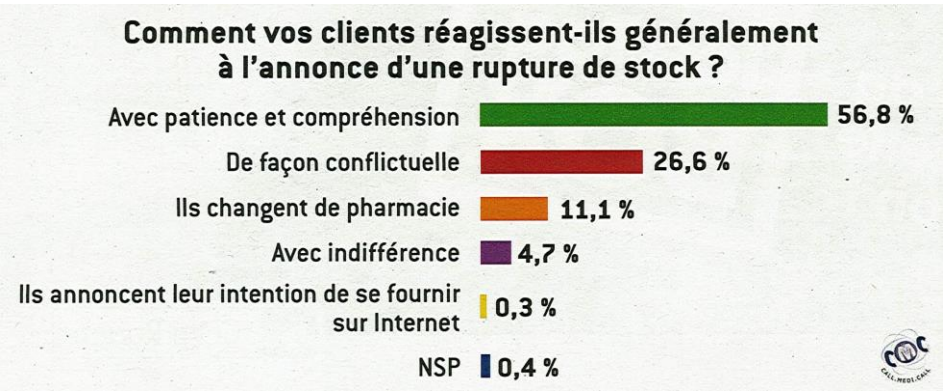

Figure 2 : Réactions des patients à l'annonce d'une rupture de stock par le pharmacien d'officine – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014)

La gestion de la réaction des patients est difficile, car elle doit être gérée au cas par cas, selon l'inquiétude des patients et l'impact qu'aura la rupture sur la prise en charge de leur pathologie.

- **Le manque d'information de la part des autorités de santé, du CNOP, des laboratoires exploitants et des grossistes-répartiteurs**

39,7 % des pharmaciens déclarent ne pas être informés, et quand ils le sont, c'est à hauteur de 43,1 % par les grossistes-répartiteurs, de 15,9 % par les laboratoires exploitants et de 0,6 % par le CNOP.

Le pharmacien d'officine peut parfois se sentir livré à lui-même lors de pénuries de médicaments. C'est souvent à lui de faire les démarches pour obtenir les informations qui lui permettront d'informer et de prendre en charge ses patients.

- **Le sentiment d'incapacité à agir (à condition que la rupture ne soit pas la conséquence d'une mauvaise gestion des stocks par le pharmacien)**

Afin de limiter l'impact de l'indisponibilité d'un médicament, les pharmaciens d'officine vont pouvoir :

- contacter les autorités de santé, le laboratoire exploitant ou leurs grossistes-répartiteurs, afin d'obtenir davantage d'informations sur la rupture et de trouver une solution pour leurs patients ;
- contacter les prescripteurs pour tenter de trouver avec eux une éventuelle alternative thérapeutique disponible ;

- contacter leurs confrères ou d'autres grossistes-répartiteurs afin d'obtenir le médicament ;
- attendre la remise à disposition du produit.

Ainsi dans la plupart des cas, du fait de leur position en bout de chaîne, les pharmaciens d'officine vont être dépendants de la remise à disposition du produit par les autres acteurs du circuit de fabrication et de distribution des médicaments (existence de stocks de sécurité réservés aux commandes de dépannage ou aux approvisionnements d'urgences, remise à disposition définitive du produit, rétrocessions de produits importés autorisées par les autorités de santé,…).

A titre d'illustration, voici les résultats de l'enquête de Call Medi Call concernant les moyens utilisés par les pharmaciens d'officine pour se dépanner en cas de rupture :

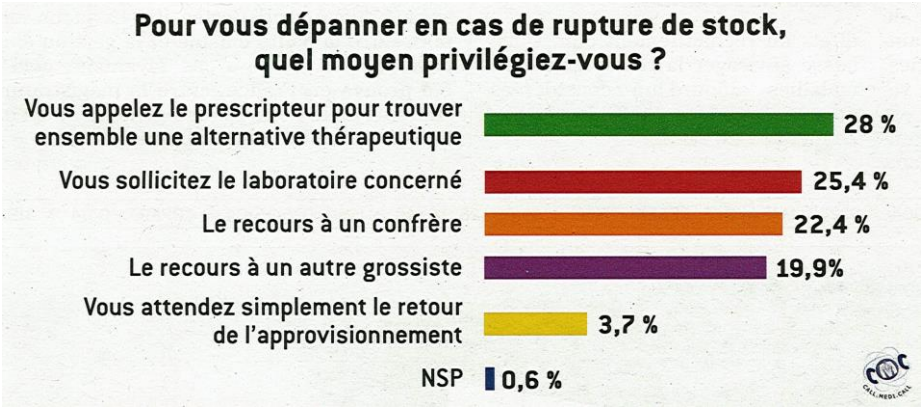

Figure 3 : Moyens privilégiés par les pharmaciens d'officine pour se dépanner en cas de rupture de stock – Source : Enquête Call Medi Call (Février 2014)

- **Les conséquences organisationnelles et financières**

L'ensemble des difficultés évoquées ci-dessus va finalement avoir un impact sur les officines, de manière organisationnelle et financière.

En effet, la gestion et la prise en charge des patients, la recherche d'informations puis de solutions alternatives sont très chronophages. Elles vont demander une grande implication de la part des pharmaciens d'officine.

Selon l'enquête de Call Medi Call, les ruptures feraient perdre plus d'une heure par semaine à 27,3 % des titulaires interrogés, ce qui peut représenter une perte de temps très importante pour une petite pharmacie.

Et cette perte de temps, combinée aux pertes de ventes liées aux produits en ruptures, ainsi qu'à la perte possible de patients, peut avoir des conséquences financières lourdes.

Les conséquences à l'officine sont telles qu'un tiers des pharmaciens sur-stocke lors du retour à la normale. Ce sur-stockage, associé au sur-stockage réalisé par les grossistes-répartiteurs et au contrôle des stocks par les laboratoires exploitants, déstabilise le bon fonctionnement du circuit de distribution et peut aboutir à des tensions d'approvisionnement lors la remise à disposition des produits.

b) A l'hôpital

A l'hôpital, les médicaments sont gérés au niveau des PUI.

Les ruptures de flux de médicaments sont également un sujet préoccupant à l'hôpital, étant donné le nombre de références gérées et les volumes commandés. Elles vont complexifier le système d'approvisionnement des établissements de santé, de par leur fréquence notamment, et rendre plus difficile la prise en charge des patients, généralement hospitalisés pour des pathologies lourdes.

A titre d'exemple, l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), la centrale d'achat de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), gère 4 150 références dont 3 000 médicaments, 245 fournisseurs, et 25 000 commandes par an représentant 66 000 lignes de commandes. Ceci nécessite un important système logistique en termes d'achat, de réception, de stockage/de surveillance des stocks, et de distribution au sein de l'hôpital.

Selon les chiffres présentés au Groupe de Travail Hôpitaux du LEEM, l'AGEPS constate en moyenne deux situations de rupture critiques par semaine :

Tableau 1 : Nombre de ruptures rapportées par l'UF EAM* de l'AGEPS entre 2012 et 2015 – Source : Données AGEPS (présentées au Groupe de Travail Hôpitaux du LEEM)

ANNEE	Ruptures rapportées UF EAM*		Nombre de princeps
	Nombre de lignes	Evolution en % vs. année précédente	
2012	75	36 %	18
2013	79	5 %	43
2014	107	35 %	58
2015 (jusqu'au 19/09)	139	33 %	81

* *Unité Fonctionnelle Evaluation et Achat des Médicaments*

Lorsqu'un laboratoire n'est plus en mesure de fournir un établissement de santé, ce dernier va devoir trouver une solution permettant la prise en charge de ses patients, soit :

- ne pas déclencher de nouvelle procédure d'achat, car il dispose d'un stock suffisant lui permettant de prendre en charge ses patients jusqu'à la remise à disposition du produit, car le report vers une autre présentation disponible en stock est possible, ou alors car il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
- recourir à une procédure d'achat aux frais et risques du laboratoire fournisseur (ou « achat pour compte »). En effet, en cas de rupture en cours d'exécution d'un marché, les établissements de santé se réservent le droit de s'approvisionner auprès d'un autre fournisseur, tout en faisant supporter le coût au titulaire défaillant ;
- ajouter une nouvelle fourniture sur le marché, au travers d'une nouvelle procédure d'achat ;
- recourir aux grossistes-répartiteurs, si ceux-ci disposent du produit ;
- orienter les patients vers une officine de ville, s'il s'agit de patients en ambulatoire et que le produit est disponible en ville ;
- recourir à l'importation d'un produit équivalent, par l'intermédiaire d'un importateur.

A l'AGEPS, la répartition est la suivante :

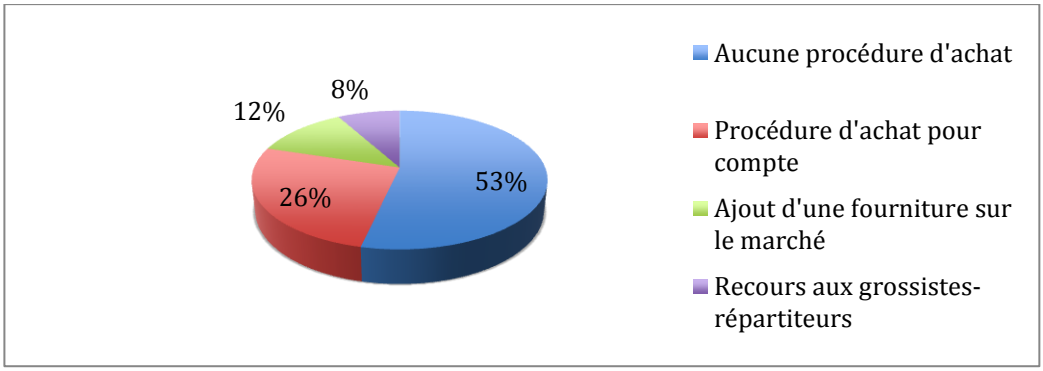

Figure 4 : Mesures prises par l'AGEPS en cas de rupture de médicament – Source : Données AGEPS (présentées au Groupe de Travail Hôpitaux du LEEM)

Ainsi, les ruptures de flux de médicaments vont largement perturber l'organisation et l'approvisionnement des établissements de santé.

Tout d'abord, elles vont nécessiter un suivi quotidien des produits pour lesquels les stocks sont bas, des produits en flux tendu, et des produits en rupture.

A l'AGEPS, l'Unité Fonctionnelle (UF) Approvisionnement renseigne chaque jour dans le système informatique de l'AP-HP les motifs des ruptures, les délais de fin de rupture s'ils sont connus, et ajoute des commentaires concernant l'existence d'alternatives thérapeutiques (autres dosages, formes, présentations, produits disponibles). L'UF Approvisionnement met également quotidiennement à jour la liste des produits à gestion spécifique, comme par exemple ceux en « flux tendu fournisseur » car une pénurie longue est attendue, ainsi que les modalités de commande de ceux-ci.

Puis, plus généralement, les établissements de santé vont devoir en permanence optimiser leurs processus d'achat (optimisation des commandes), de réception, de stockage, de surveillance des stocks et de répartition des produits au sein des différents services pour faire face aux difficultés d'approvisionnement.

Enfin, les ruptures de flux de médicaments vont perturber la prise en charge des patients hospitalisés, et elles peuvent avoir des conséquences graves lorsqu'il s'agit de produits pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique et intervenant dans la prise en charge de pathologies lourdes mettant en jeu le pronostic vital.

Le temps passé, les coûts liés à la gestion des ruptures, et le risque pour les patients, ont conduit les établissements de santé à vouloir sécuriser leur approvisionnement en produits de santé, particulièrement en médicaments, et ainsi à prendre en compte le risque de rupture dans leurs procédures d'AO ou de marchés négociés.

Par conséquent, lors de leurs procédures d'achat, les établissements de santé demandent de plus en plus d'informations aux laboratoires par rapport à la fourniture des produits, et ce afin de pouvoir réaliser une analyse de risques de rupture. Cette analyse de risque interviendra dans le processus de choix des produits, lorsqu'ils sont mis en concurrence.

Dans les procédures d'AO, les établissements de santé demandent par exemple :

- quels sont les sites de production de matière(s) première(s), leur localisation, l'existence de sites alternatifs ;

- quels sont les différents sites intervenant lors de la fabrication, du conditionnement, des contrôles et de la libération, leur localisation et l'existence de sites alternatifs ;
- s'il existe une procédure de gestion des ruptures de flux de médicaments au sein du laboratoire, et si oui la décrire,
- si le laboratoire a mis en place des stocks de sécurité.

De même, différents articles ont été insérés au sein du Cahier des Clauses Administratives Générales applicables aux marchés de Fournitures Courantes et Services (CCAG-FCS) et des Cahier des Clauses Administratives Particulières (CCAP) signés par les établissements de santé et les laboratoires afin de tenir compte des ruptures.

Ces articles introduisent notamment :

- l'engagement du laboratoire titulaire du marché à ne pas interrompre ses prestations en cour d'exécution du marché ;
- l'obligation pour le laboratoire d'informer immédiatement les établissements de santé en cas de rupture ;
- les pénalités de retard encourues par le laboratoire, sans mise en demeure préalable, et leurs modalités de calcul ;
- la possibilité pour les établissements de santé de dénoncer un marché en cours lorsque le laboratoire n'est pas en mesure de fournir les quantités définies ;
- la possibilité pour le laboratoire de proposer un produit de remplacement, lorsqu'il n'est pas en mesure de fournir le produit objet du marché ou en cas d'arrêt de fabrication ou de commercialisation de celui-ci.

Section 2 : Origines des ruptures de flux de médicaments

A) Acteurs concernés et impact sur la chaîne du médicament

Largement liées à l'évolution de l'économie mondiale, les ruptures de flux de médicaments se multiplient ces dernières années, et ce phénomène est en constante augmentation aussi bien au niveau mondial qu'au niveau national.

Face à ce constat, il était essentiel d'identifier précisément les différentes causes possibles de ces pénuries, afin de pouvoir définir des solutions adaptées qui permettront de limiter leur survenue et leur impact, tout en considérant qu'elles sont la plupart du temps d'origine plurifactorielle.[41]

1) Enquête du LEEM

Selon la définition des ruptures de médicaments admise par le LEEM :

- les ruptures de stock apparaissent en amont de la chaîne de fabrication des médicaments. Soit ils ne peuvent pas être fabriqués, soit ils le sont mais ils ne sont pas conformes aux normes de qualité exigées (réglementaires et/ou du dossier d'AMM). Dans les deux cas, ils seront absents du circuit de distribution.
- les ruptures d'approvisionnement se produisent en aval de la chaîne de fabrication des médicaments. Ils ont été fabriqués et sont disponibles chez le fabricant, mais leur répartition au sein de l'ensemble du circuit de distribution n'est pas effective.

Dans les deux cas, les conséquences pour les patients sont les mêmes, c'est-à-dire que leur traitement ne peut leur être immédiatement délivré.

Les pénuries de médicaments sont la résultante des ruptures de stock et des ruptures d'approvisionnement, auxquelles il faut ajouter les arrêts de commercialisation de certains médicaments, qui ne sont donc plus fabriqués.

Dans son enquête menée de septembre 2013 à octobre 2013, le LEEM a identifié les principales raisons des ruptures.

a) Ruptures de stock

Selon le LEEM, les ruptures de stock ont de multiples origines, pour la plupart économiques, et la principale est l'externalisation de la production des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) en dehors de l'UE.
D'après les chiffres publiés par l'European Medicines Agency (EMA), la Chine produit 52,9 % des principes actifs entrant dans la composition des médicaments, l'Inde 22,2 % et Israël 17,7 %.
La multiplication et l'éloignement progressif des sites industriels de production des MPUP, mais aussi des sites de fabrication des produits finis ou des sites de conditionnement, rendent leur contrôle plus complexe, aussi bien pour les industriels que pour les autorités, et augmentent le risque qui pèse naturellement sur l'outil de production.

Selon l'ancien Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Jean Marimbert, lors de son discours d'ouverture des Ateliers Nationaux de la Qualité en janvier 2011 [42], *« aujourd'hui, la mondialisation rend la chaîne pharmaceutique de plus en plus complexe et dispersée. Le déplacement de certains stades de la chaîne vers des sites lointains, l'essor de la sous-traitance, la multiplication des intermédiaires, rendent de plus en plus difficile la sauvegarde à la fois d'une traçabilité fiable et efficace des médicaments et du haut niveau de qualité et de sécurité qu'il faut pourtant continuer d'assurer aux patients et aux prescripteurs ».*

En effet, l'ensemble de la chaîne de fabrication peut être paralysé par une défaillance momentanée de l'un des sites impliqués dans la fabrication d'un médicament, et plus cette chaîne est fragmentée, plus ce risque s'accroît.
Par exemple, l'indisponibilité d'un principe actif peut bloquer l'ensemble de la chaîne de fabrication d'un médicament.

C'est ce qui est arrivé en mars 2011, après la catastrophe de Fukushima. Un médicament utilisé à l'hôpital pour traiter certaines hémorragies, et dont le principe actif était extrait d'œufs de saumon pêchés au large de l'Île d'Honshu, s'est retrouvé en rupture car les eaux dans lesquelles se développaient ces saumons ont été contaminées par les rejets radioactifs de la centrale. Le laboratoire concerné a alors été contraint de trouver une source d'approvisionnement alternative.

De plus, il faut ajouter à cette externalisation de la production d'autres facteurs pouvant peser sur la chaîne de production, tels que :

- l'accroissement de la demande mondiale de certains principes actifs et/ou médicaments, lié au développement des pays dits « émergents ». Ceci crée notamment des tensions au niveau des stocks des fournisseurs ;
- les arrêts de fabrication et de commercialisation de certains principes actifs et/ou médicaments pour raisons économiques, qui se multiplient ces dernières années ;
- la concentration de la production des médicaments, reposant de plus en plus sur un seul site de fabrication.

Points de ruptures de stock tout au long du circuit du médicament

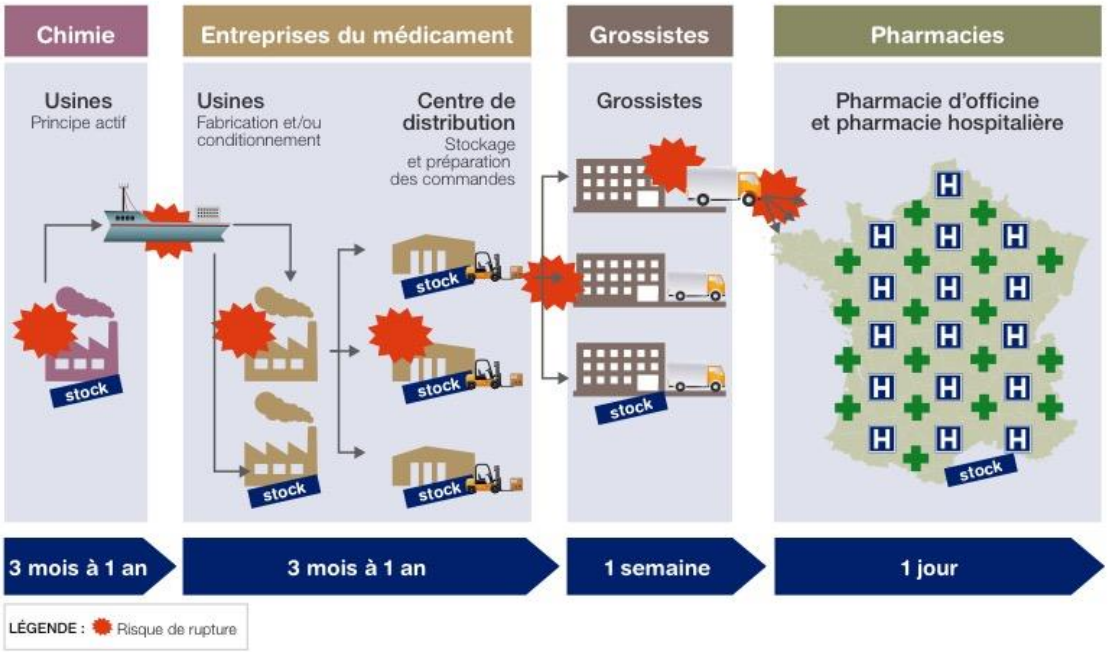

Figure 5 : Points de ruptures de stock apparaissant tout au long du circuit du médicament – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014)

- Points de rupture pouvant entraîner l'indisponibilité d'un principe actif
  - production momentanément défaillante ;
  - principe actif ne répondant pas aux exigences de qualité européennes/du dossier d'AMM ;
  - difficultés politiques, climatiques, économiques au niveau des pays producteurs pouvant perturber le transport des principes actifs ;
  - accroissement imprévu de la demande.

- Points de ruptures pouvant entraîner l'indisponibilité d'un médicament
  - spécialisation et globalisation des sites de production pouvant fragiliser la continuité de l'approvisionnement en cas de défaillance de l'outil de production ;
  - problèmes techniques, de qualité, retards d'analyses ou de recontrôles à l'importation, lots non conformes pouvant stopper la production ;
  - nombre plus restreint d'entreprises en mesure de fabriquer un médicament, suite aux fusions-acquisitions par exemple ;
  - arrêts de production pour non-conformité ou raisons économiques.

b) Ruptures d'approvisionnement

Selon le LEEM, les ruptures d'approvisionnement découlent de la défaillance d'un ou plusieurs maillons du circuit de distribution : fabricants, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, centrales d'achats, officines et PUI.

Marginales il y a encore 5 ou 6 ans, aussi bien en ville qu'à l'hôpital, elles deviennent préoccupantes aujourd'hui avec la multiplication des acteurs et des types de médicaments.

Une erreur de planification des grossistes-répartiteurs par exemple, venant d'un ou de plusieurs de leurs 181 centres répartis en France, peut provoquer une rupture d'approvisionnement en officine.

De même, certaines pratiques des acteurs du circuit de distribution sont susceptibles d'entraîner une rupture d'approvisionnement :

- limitation des stocks afin de gagner en efficience par une gestion à flux tendu ;
- création de stocks de réserve à l'annonce d'un risque de rupture ou d'une augmentation de prix d'un produit ;
- distribution privilégiée vers des destinations où les prix sont plus avantageux. En effet, les exportations parallèles de médicaments, de la France vers des pays où ils sont vendus plus cher, peuvent déstabiliser le marché et engendrer des pénuries.

Enfin, le LEEM précise que les patients français ont longtemps été habitués à un système leur permettant d'obtenir leurs médicaments immédiatement. Et aujourd'hui, avec la

complexification du système, ils ont tendance à assimiler un simple retard de livraison ou une erreur de transmission de commande à une rupture d'approvisionnement.

2) Analyse de l'Académie Nationale de Pharmacie

En 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a elle-aussi recherché les principales origines des ruptures de médicaments, et elle les a regroupées en huit grandes catégories selon les problématiques identifiées : [41]

a) **Pénurie ou abandon de la production de certaines substances actives encore utiles à la santé publique**

Du fait du différentiel de coût de fabrication élevé existant entre l'Europe et certains pays émergents tels que la Chine ou l'Inde, la fabrication des MPUP et notamment des substances actives a peu à peu été délocalisée vers ces pays.

Ces dernières années, avec la mondialisation croissante, un contexte de crise économique majeure, et l'augmentation des exigences réglementaires, pharmaceutiques et environnementales en Europe, ce phénomène s'est accéléré.

Aujourd'hui, 60 à 80 % des substances actives entrant dans la composition des médicaments utilisés en Europe sont fabriquées dans des pays tiers à l'Union Européenne, principalement en Asie, contre seulement 20 % il y a 30 ans.

L'Europe a ainsi progressivement abandonné la fabrication de substances actives, et de manière encore plus importante la fabrication de celles tombées dans le domaine public pour lesquelles la rentabilité est moindre, mais qui restent néanmoins importantes pour la santé des citoyens européens (par exemple certains antibiotiques, antirétroviraux, anticancéreux,…).

Il en résulte, pour l'Europe, une perte de son indépendance vis-à-vis des sources d'approvisionnement en substances actives, mais également de son savoir-faire industriel dans ce secteur.

Cette perte de contrôle de l'approvisionnement est d'autant plus inquiétante que l'on estime que 14 % des pénuries de médicaments ont pour origine une difficulté d'approvisionnement en substances actives.

Les laboratoires pharmaceutiques européens, en abandonnant progressivement leurs filières de chimie fine, ont peu à peu perdu leur capacité à sécuriser la production de leurs substances actives.

b) Défaut de qualité des matières premières importées

La délocalisation progressive de la fabrication des MPUP vers des pays tiers, mentionnée au paragraphe précédent, demande d'importants efforts aux autorités de santé européennes en termes d'inspection des sites fabricants afin de pouvoir garantir la qualité des matières premières importées.

En effet, les inspections en dehors de l'Union Européenne coûtent plus cher, et au-delà de l'aspect purement financier, elles sont plus complexes.

Une des principales raisons de ces difficultés est que les sites fabricants des pays tiers ne sont pas soumis aux mêmes exigences réglementaires, de qualité et environnementales que les sites fabricants européens, et qu'ils ne s'adaptent aux normes européennes que par contrainte afin de pouvoir fournir les laboratoires pharmaceutiques européens.

De plus, les moyens de contrôle dont disposent les autorités de santé européennes sont plus limités, étant donné que ces fabricants sont soumis à leur propre réglementation nationale.

Enfin, le nombre de sites à inspecter est très important : on dénombre par exemple plus de 5000 sites de fabrication en Chine, sans compter les sous-traitants d'étapes particulières de synthèse.

Dans un contexte économique de récession, les Etats membres n'ont pas les moyens humains et financiers d'inspecter de façon régulière l'ensemble des sites fabricants situés en dehors de l'Union Européenne, et se retrouvent dans l'obligation d'établir un programme d'inspection basé sur une analyse de risques.

Un contrôle est pourtant nécessaire, au-delà des audits fournisseurs réalisés par les laboratoires européens, afin de garantir la qualité des matières premières importées qui entreront dans la composition des médicaments européens.

Afin de faire face à l'impossibilité pour les autorités de santé européennes de contrôler le nombre croissant de fournisseurs asiatiques ou d'autres pays tiers, la Directive 2011/62/UE du 8 juin 2001 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés, a été adoptée.[43]

Ainsi, depuis le 2 juillet 2013, les autorités compétentes des pays tiers exportateurs ont la responsabilité d'établir une confirmation écrite attestant que chaque substance active importée dans l'Union Européenne est conforme aux standards de qualité européens (Good Manufacturing Practices (GMP)), que chaque site de fabrication fait l'objet d'inspections régulières et inopinées, et que tout manquement sera immédiatement communiqué à l'Union (article 46 *ter*).[43]

Cette attestation doit désormais accompagner chaque importation de substance active, à moins que la substance ne soit importée d'un pays mentionné sur la liste ouverte de la Commission Européenne et dont les normes de bonnes pratiques de fabrication sont reconnues au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union Européenne (article 111 *ter*).[43]

On notera que depuis le 2 juillet 2015, six pays sont inscrits sur cette liste de la Commission Européenne. Il s'agit de l'Australie, du Brésil, d'Israël, du Japon, de la Suisse et des Etats-Unis.[44]

La mise en place de cette obligation relative à l'importation de substances actives depuis les pays tiers est un premier pas afin de garantir leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des substances actives européennes, sous réserve que les autorités de santé de ces pays aient les moyens de remplir les engagements découlant de cette délégation de responsabilité.
Néanmoins, il existe un risque de production de fausses confirmations écrites ou de corruption pour l'établissement ou la diffusion de fausses confirmations écrites afin de faciliter l'importation de matières premières dans l'Union Européenne.

Le respect des standards de qualité européens par les fabricants de substances actives des pays tiers est primordial, car un lot de substance active non conforme peut être à l'origine d'une rupture.
En effet, cela va retarder la production du produit fini, et d'autant plus si la non-conformité est repérée tardivement dans la chaîne de fabrication du médicament ou encore si le fabricant doit faire face à des problèmes de qualité qui ne lui permettent pas de produire un lot conforme.

c) Abandon de la production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité

Le contexte de crise économique et les déficits croissants des régimes d'assurance maladie conduisent les pays européens à réaliser des économies dans le domaine de la santé, notamment en diminuant les prix des médicaments pris en charge par la collectivité.

Les baisses de prix successives auxquelles doivent faire face les laboratoires ont pour conséquence de diminuer leurs marges.

Les laboratoires européens, ayant de plus en plus de difficultés à financer leur Recherche et Développement (R&D) et à obtenir un retour sur investissement, sont contraints de se réorganiser et de profondément modifier leur business-model.

Ainsi, certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité sont progressivement abandonnées, c'est-à-dire qu'elles sont retirées du marché ou font l'objet, pour des raisons économiques :

- d'une politique de rationalisation de la production sous forme de campagnes annuelles ;
- d'une politique de flux tendus des stocks.

L'abandon de la production de formes pharmaceutiques peut avoir des conséquences lourdes pour les patients, car certaines d'entre-elles sont indispensables à la prise en charge de leur pathologie.

Les formes destinées à la voie parentérale, par exemple, sont indispensables à la prise en charge des patients à l'hôpital (certaines présentations d'antibiotiques ou d'anticancéreux injectables).

Pourtant, certaines d'entre-elles sont abandonnées car ces formes ont un processus de fabrication plus long et plus complexe (donc largement plus coûteux), elles présentent des risques particuliers et elles sont soumises à des exigences réglementaires plus strictes.

Une des difficultés liées au retrait du marché de certaines formes pharmaceutiques est qu'au niveau européen, pour les produits enregistrés selon une procédure centralisée notamment, il n'existe pas de disposition comparable à l'article L.5124-6 du CSP.

Cet article impose aux titulaires d'AMM qui souhaitent suspendre ou cesser la commercialisation de l'un de leurs produits utilisé dans une ou des pathologie(s) grave(s) pour laquelle(lesquelles) il n'existe pas d'alternative thérapeutique sur le marché français, d'en informer l'ANSM au moins un an avant. De plus, l'arrêt de commercialisation ne peut intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir le besoin thérapeutique.

Ainsi, certains médicaments peuvent faire l'objet d'une politique de rationalisation de la production et des stocks, ou être très rapidement retirés du marché, sans prise en compte de leur intérêt thérapeutique ou de la nécessité de continuité de traitement des patients pris en charge, ceci pouvant être à l'origine de situations de rupture.

d) <u>Défaut de qualité au niveau de la fabrication, politique menée en matière de fabrication (pour certaines formes de médicaments notamment) ou de gestion des stocks industriels</u>

Comme nous le verrons ultérieurement, une part significative des ruptures de flux de médicaments est liée à des défauts de qualité survenant au cours des étapes de fabrication des matières premières et/ou des produits finis (y compris au cours des opérations de conditionnement des médicaments).

Ces défauts de qualité correspondent principalement à des non-conformités constatées par rapport aux critères d'acceptation établis dans le dossier d'AMM et validés par les autorités de santé.

Lorsqu'un fabricant enregistré dans le dossier d'AMM d'un médicament n'est brutalement plus en mesure de produire conformément à ces critères, le titulaire de l'AMM doit se tourner vers un autre fabricant pour assurer la continuité de la production.

Le problème est que du fait de la mondialisation, il arrive parfois qu'un titulaire d'AMM n'ait enregistré qu'un seul site de fabrication au niveau mondial pour plusieurs de ses médicaments. Ainsi, il ne dispose pas de source alternative d'approvisionnement en substance active ou de site alternatif de fabrication/de conditionnement du médicament.

De plus, le cadre réglementaire actuel est très contraignant et ne facilite pas les modifications du dossier d'AMM qui permettent l'enregistrement d'un fabricant alternatif. Cet enregistrement est soumis aux délais réglementaires d'évaluation par les autorités nationales et/ou européennes, et cela peut prendre du temps, notamment en France où ces délais ne sont pas toujours respectés.

En cas de défaillance d'un fabricant de l'un de ses médicaments, et s'il ne dispose pas d'un fabricant alternatif, le titulaire de l'AMM doit attendre la modification du dossier d'AMM du médicament avant de pouvoir poursuivre la production. Et compte tenu des délais nécessaires, si les stocks disponibles ne sont pas suffisants, cela peut conduire à une rupture.

e) Problèmes liés au circuit de distribution

Le circuit de distribution des médicaments peut également être à l'origine de ruptures.

Les règles de fonctionnement du secteur de la répartition pharmaceutique ont été définies dans le cadre d'un décret en 1962, qui n'a été actualisé qu'à trois reprises depuis.

Par conséquent, les obligations auxquelles doivent répondre les acteurs de ce secteur ne sont pas toujours adaptées aux besoins actuels.

En effet, les grossistes-répartiteurs sont tenus par le CSP d'être propriétaires d'un stock d'au moins deux semaines de consommation habituelle, pour neuf dixièmes des spécialités effectivement commercialisées en France.

Cette disposition est applicable sans distinction à l'ensemble de la collection nationale de médicaments, soit environ 10 000 références.

Or, les produits de santé sont devenus très divers aujourd'hui, et cette diversification est à l'origine de nouvelles problématiques pour le secteur :

- Médicaments génériques, médicaments essentiellement similaires : augmentation considérable du nombre de références à gérer, d'autant plus qu'il peut exister des différences entre médicaments génériques et princeps ;
- Médicaments biologiques : médicaments complexes et particulièrement coûteux, souvent distribués en flux tendus ;
- Médicaments à durée de vie courte, voire très courte (par exemple les médicaments radiopharmaceutiques), médicaments saisonniers (par exemple pour la grippe), médicaments nécessitant des conditions de transport contrôlées (froid, congélation) : médicaments nécessitant une organisation particulière et contraignante ;
- Thérapies ciblées pour la prise en charge en ambulatoire de pathologies chroniques sévères : nécessité de répondre aux besoins individuels de patients dispersés sur le territoire.

De plus, les répartiteurs eux-mêmes ont des organisations très diversifiées. On observe sur le territoire national de grands acteurs nationaux et multirégionaux bénéficiant de moyens et d'une organisation considérable (par exemple OCP, CERP, Phœnix Pharma, Alliance Healthcare), mais également de petites sociétés en général mono-sites pour lesquelles les règles liées à la répartition pharmaceutique sont plus difficilement applicables.

L'ensemble de ces facteurs peut être l'origine de situations de pénuries, que ce soit suite à la défaillance d'un opérateur, ou parce que les règles de fonctionnement de la répartition pharmaceutique telles qu'elles sont fixées aujourd'hui ne permettent pas de répondre aux problématiques actuelles.

Ainsi, les grossistes-répartiteurs peuvent avoir des difficultés à jouer leur rôle tampon, en assurant une répartition optimale des stocks de médicaments disponibles et en permettant ainsi d'éviter certaines situations de pénurie pour le patient.

Enfin, l'absence d'une politique communautaire de régulation des prix des médicaments crée des disparités au sein même de l'Europe.

Ces différences de prix entre les pays sont à l'origine de flux de médicaments, notamment pour les médicaments innovants très coûteux, à travers l'Europe : c'est le phénomène de « distribution parallèle », pour les produits enregistrés selon une procédure centralisée, ou d'« importation parallèle », pour les produits enregistrés selon un autre type de procédure.

En effet, certains distributeurs vont acheter des médicaments dans les pays où les prix sont les plus bas pour les revendre dans les pays où les prix sont les plus élevés.

Ces opérations, si elles conditionnement la viabilité économique de certains opérateurs de la distribution, peuvent avoir des conséquences désastreuses pour le patient et être à l'origine de ruptures.

En effet, les laboratoires répartissent la production de leurs médicaments pays par pays, dans des quantités permettant de répondre aux besoins habituels des patients. La distribution parallèle va déstabiliser cette organisation, et dans les pays où les prix sont les plus bas, certains médicaments peuvent se retrouver en situation de rupture car ils sont largement exportés vers des pays où les prix sont plus élevés.

f) Difficultés en relation avec le système d'AO publics au niveau des hôpitaux

La politique actuelle de réduction des dépenses de santé fait peser une pression importante sur les établissements de santé, qui doivent sans cesse diminuer leurs dépenses de fonctionnement.

Cette diminution des dépenses passe par des réorganisations internes, mais également par une diminution des coûts.

Pour diminuer les coûts attribuables aux médicaments, les établissements de santé se regroupent pour mettre en place des structures d'achats centralisés, dont l'objectif est de faire baisser les prix des médicaments.

La concentration des achats de médicaments par les établissements de santé a pour conséquences des niveaux de commandes de plus en plus élevés, et des risques plus importants :

- pour les établissements de santé eux-mêmes, si le laboratoire se retrouve en situation de pénurie ;
- pour les laboratoires, en cas de perte ou d'absence de reconduction d'un marché.

En effet, les niveaux de commandes de certains groupements d'achats ne sont pas compatibles avec les processus industriels, et peuvent désorganiser le marché en entraînant une hausse ou une baisse brutale des commandes.
Pourtant, les laboratoires ont besoin de visibilité sur le long terme car une augmentation de la demande va leur demander des investissements importants pour pouvoir augmenter leurs capacités de production, alors que ces investissements nécessitent une croissance pérenne pour être rentabilisés.

La centralisation des achats en établissements de santé, en diminuant la visibilité dont ont besoin les industriels en termes de capacités de production, peut être à l'origine de situations de rupture.

g) Médicaments particuliers (médicaments orphelins, pédiatriques, radiopharmaceutiques)

Les pathologies orphelines et pédiatriques représentent des marchés de niches, et peu de laboratoires s'y engagent.

Ce sont donc des pathologies pour lesquelles peu de traitements sont disponibles, et il n'existe généralement pas d'alternative thérapeutique.

De même, s'agissant d'un marché étroit, les sources des principes actifs entrant dans la composition des médicaments orphelins et pédiatriques sont elles aussi limitées.

Ainsi, une difficulté apparaissant au cours de la chaîne de fabrication ou du circuit de distribution de ces médicaments a de plus grandes chances d'entraîner une rupture.

Les médicaments radiopharmaceutiques, quant à eux, représentent un problème particulier. Leur production se fait par l'intermédiaire de réacteurs nucléaires, et cette production pourrait être menacée dans un contexte de remise en question générale de la filière nucléaire.

h) Problèmes particuliers rencontrés au niveau des officines

Les ruptures de flux de médicaments apparaissant au niveau des officines sont la résultante de l'ensemble des difficultés pouvant survenir au cours du circuit de fabrication et de distribution des médicaments.

Elles combinent toutes les origines, qu'elles soient liées à des ruptures chez le fabricant ou à des ruptures liées aux tensions du marché.

Enfin, elles peuvent être la conséquence d'une mauvaise gestion des stocks au sein de l'officine elle-même.

B) Analyse qualitative et quantitative[45]

95 % des médicaments vendus en officine sont disponibles le jour même en France, suite au bon fonctionnement de la chaîne de fabrication et de distribution des médicaments.
Ainsi, 5 % des médicaments commandés sont en rupture, et 50 % des ruptures dépassent 4 jours.[41]

Ce phénomène s'aggrave depuis 3 ans, et 55 % des Français disent y avoir été confrontés, selon le sondage IPSOS réalisé en février 2014 dans le cadre de l'Observatoire Sociétal du Médicament.

Les derniers bilans dressés par l'ANSM montrent l'augmentation régulière des ruptures et des risques de ruptures de produits indispensables ces dernières années :

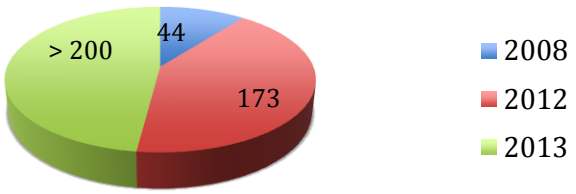

Figure 6 : Nombre de ruptures/de risques de ruptures de médicaments indispensables constatés par l'ANSM – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014)

Au total, 324 ruptures et 103 risques de ruptures de médicaments indispensables ont été répertoriés par l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013.
Selon l'ANSM, le nombre de signalements enregistrés a pratiquement décuplé en 6 ans : 44 en 2008 et 438 en 2014.
Ces chiffres prennent en compte les ruptures pour un médicament donné, car si l'on utilise comme indicateur le nombre de dossiers ouverts à l'ANSM, le nombre de ruptures se monte à 427 étant donné que plusieurs dossiers peuvent être ouverts pour le même médicament.

Face à l'accroissement du phénomène de ruptures de flux de médicaments et à sa médiatisation de plus en plus forte, le LEEM a mené une enquête afin de mieux appréhender son ampleur.

Cette enquête, menée entre septembre 2012 et octobre 2013, portait sur les ruptures de médicaments pour lesquelles les laboratoires sont directement ou indirectement à l'origine.
Elle a été réalisée auprès de 90 laboratoires pharmaceutiques, de princeps et de génériques, ayant effectué au moins une déclaration de rupture, de risque de rupture ou d'arrêt de commercialisation programmé auprès de l'ANSM.
51 % des laboratoires y ont répondu, et ceux-ci représentaient 71 % des cas déclarés.

Les informations recueillies portaient sur :

- les médicaments concernés/leurs classes thérapeutiques ;
- l'évaluation par les laboratoires du caractère indispensable ou non des médicaments déclarés ;
- les voies d'administration ;
- les causes des ruptures ;
- les durées des ruptures ;
- les solutions mises en place.

L'enquête du LEEM a montré que la durée prévisionnelle des risques de ruptures était de 0 à 7 mois.
De plus, pour 180 des 324 ruptures recensées par l'ANSM, elles pouvaient durer de 0 (si le laboratoire avait pu anticiper et prévoir une gestion des stocks résiduels jusqu'à l'approvisionnement des nouveaux stocks) à 398 jours (13 mois), et leur durée moyenne était de 94 jours (médiane : 22 jours).

La répartition des causes de ruptures, quant à elle, venait confirmer leur multiplicité et leur hétérogénéité.

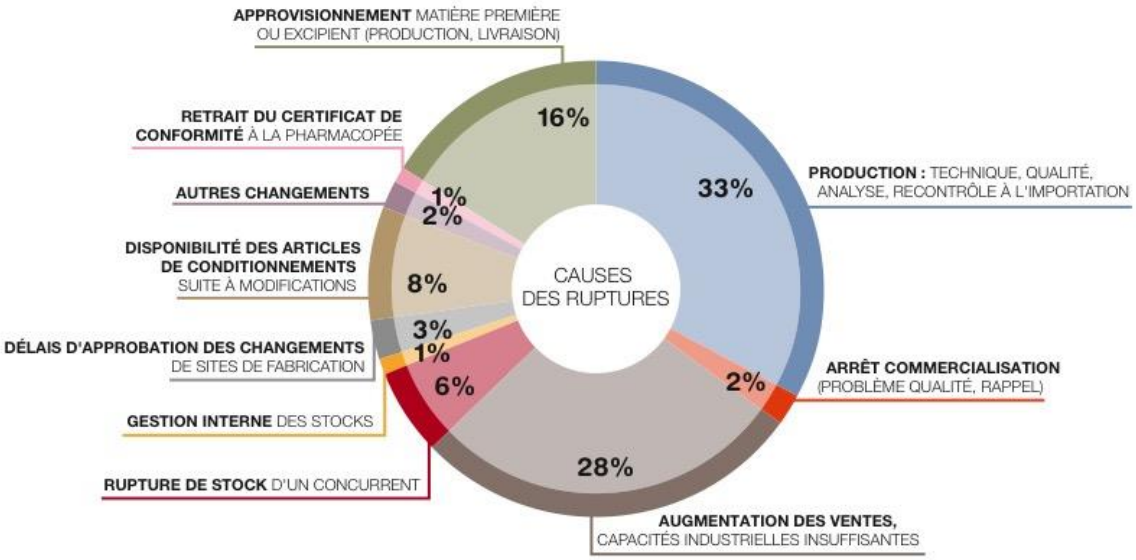

Figure 7 : Causes de ruptures en France – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013)

Nous constatons que les trois principales causes de ruptures étaient liées :

- au système de production, c'est-à-dire aux techniques de fabrication, à des problèmes de qualité du produit fini détectés lors des analyses de lots ou encore des recontrôles à l'importation ;
- à l'augmentation des ventes, face à une capacité de production industrielle insuffisante ;
- à l'approvisionnement en matières premières et en excipients, suite à des problèmes pouvant apparaître au niveau de la production ou de la livraison.

En parallèle, d'après les chiffres fournis par le service ruptures de stock de l'ANSM le 20 mars 2013, la répartition des signalements reçus pour des médicaments indispensables ou essentiels était la suivante :

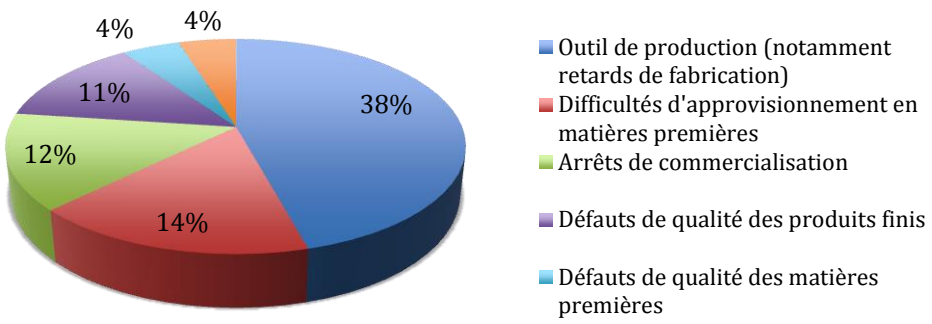

Figure 8 : Causes des signalements de ruptures de médicaments indispensables à l'ANSM – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014)

Les chiffres donnés par le LEEM et l'ANSM présentent des différences, principalement liées à la classification des causes de ruptures. Néanmoins, ils permettent de déterminer l'importance des problèmes liés à l'outil de production, à l'approvisionnement en MPUP ou encore aux défauts de qualité dans l'apparition des ruptures.

Intéressons-nous maintenant à déterminer quels types de médicaments sont principalement concernés par les ruptures.

L'enquête du LEEM a analysé la répartition de ruptures et risques de ruptures par rapport au caractère indispensable/moins indispensable des médicaments (classification selon des critères propres à l'Agence, principalement existence/absence d'alternatives thérapeutiques, utilisation dans des pathologies graves/non graves). Elle a montré que 28 % des ruptures et 66 % des risques de ruptures déclarés à l'ANSM concernaient des médicaments dits indispensables.

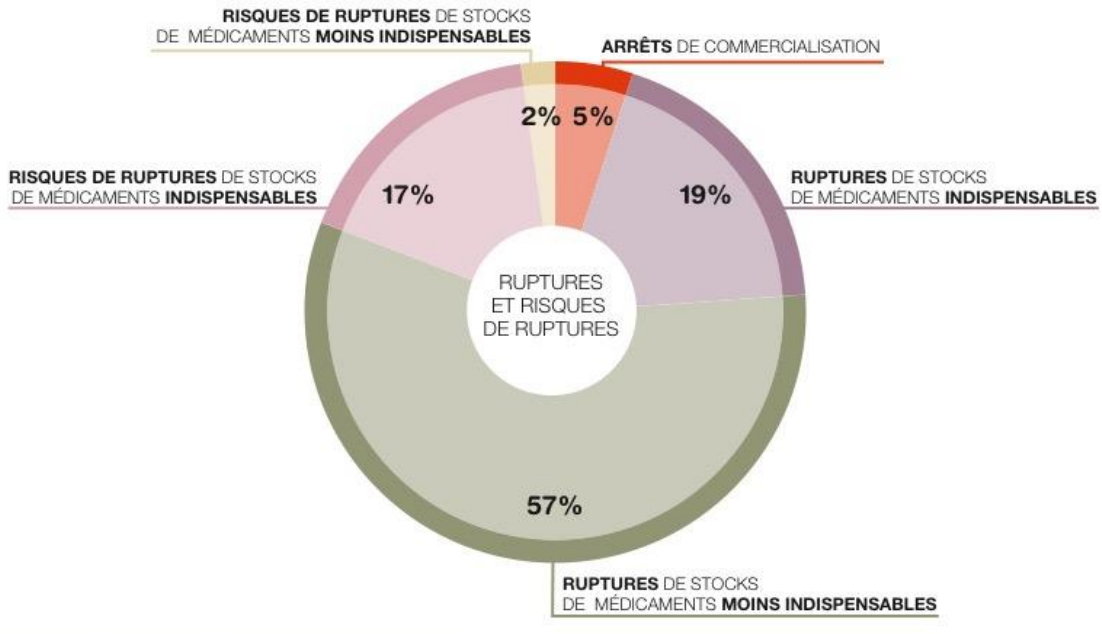

Figure 9 : Répartition des ruptures/risques de ruptures de stock en fonction du caractère indispensable/moins indispensable des médicaments – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013)

Si l'on analyse la répartition des ruptures de médicaments indispensables selon leur classe thérapeutique, on constate que les classes les plus touchées étaient celles dont les produits permettent la prise en charge de pathologies lourdes/correspondent à des marchés de niche (par exemple anticancéreux), sont largement prescrits (par exemple neurologie ou cardiologie), nécessitent un haut niveau de technicité (par exemple traitements hormonaux), et sont essentiellement utilisés à l'hôpital.

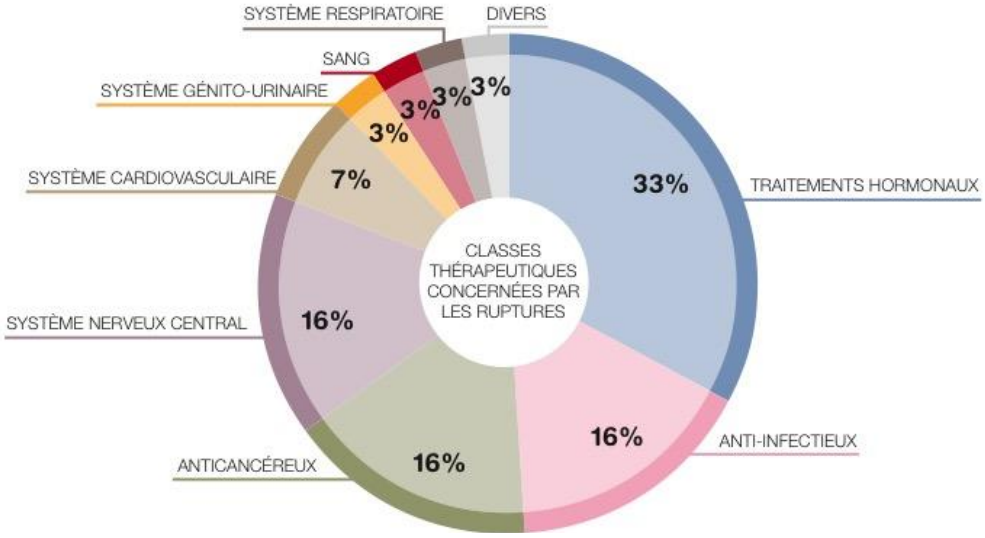

Figure 10 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur classe thérapeutique – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013)

De même, il apparaît que les formes pharmaceutiques orales ou injectables étaient les plus concernées. Ceci peut s'expliquer par le fait que ce sont également les formes pharmaceutiques les plus courantes dans l'arsenal thérapeutique des maladies les plus graves.

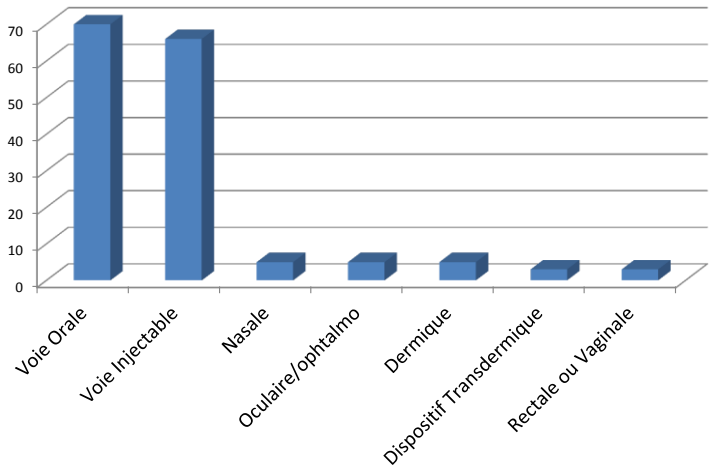

Figure 11 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur voie d'administration – Source : Dossier de presse LEEM (Mai 2014)

Enfin, l'enquête du LEEM a permis d'établir une répartition des ruptures selon le circuit de distribution des médicaments : ville, hôpital ou les deux.

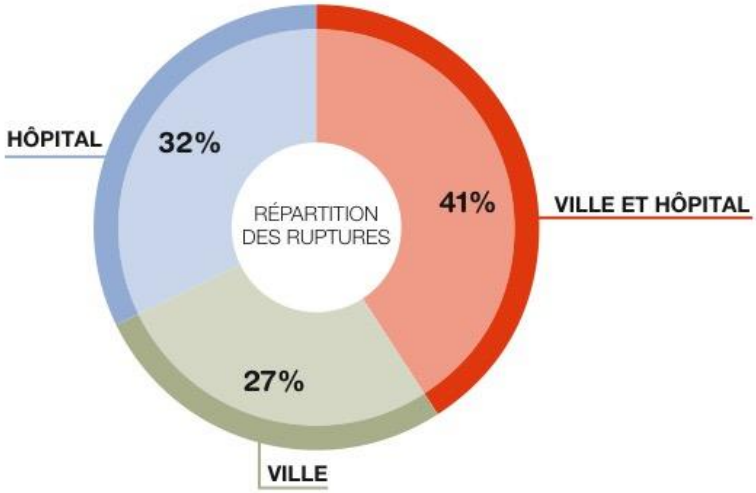

Figure 12 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur circuit de distribution – Source : Enquête LEEM (Septembre 2012/Octobre 2013)

Selon les données présentées, les ruptures concernaient légèrement plus les médicaments dispensés à l'hôpital (32 %) que les médicaments dispensés en ville (27 %). Cette différence vient probablement, du moins en partie, du caractère plus complexe des médicaments utilisés à l'hôpital, ou encore de leur utilisation dans la prise en charge de pathologies graves ou orphelines.

CHAPITRE 2 : CADRE JURIDIQUE DE L'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Section 1 : Dispositions législatives

A) Evolution historique

1) La gestion des ruptures de flux de médicaments avant 2011

Si les ruptures de flux de médicaments se multiplient ces dernières années, il ne s'agit pas d'un phénomène nouveau.

L'obligation d'information de l'AFSSAPS par l'exploitant, de tout risque de rupture de médicament sans alternative thérapeutique disponible, ou lorsque ce risque est lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande, a été introduite dans la CSP depuis le 11 août 2004 (article L.5124-6 du CSP).

Mais déjà en 2002, la recrudescence des ruptures et le constat que les notifications de ruptures étaient souvent trop tardives - voire inexistantes -, avaient conduit l'AFSSAPS à émettre des exigences à ce sujet auprès du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) (aujourd'hui appelé LEEM) et du CNOP. L'objectif était de permettre la recherche de mesures palliatives le plus en amont possible lors de pénuries de médicaments de santé publique.

Parmi les situations devant conduire à un signalement, l'AFSSAPS avait identifié les ruptures liées :

- à l'approvisionnement en matières premières, à la fabrication du produit fini ;
- à un transfert de site de fabrication ;
- à un arrêt de commercialisation planifié ;
- à une diminution de la production visant à promouvoir une alternative plus onéreuse ;
- à une situation de monopole du fabricant de matières premières.

Les critères d'identification des médicaments indispensables étaient :

- leurs indications thérapeutiques ;

- leurs contre-indications ;
- leurs modalités d'administration ;
- les pratiques médicales.

Ainsi, depuis cette date, l'AFSSAPS souhaitait être informée suffisamment tôt de toute pénurie de médicament sans alternative thérapeutique, et dont l'indisponibilité à l'officine et/ou à l'hôpital pouvait entraîner un risque pour la santé publique.

Pour ces médicaments, l'AFSSAPS souhaitait, dans la mesure du possible, recueillir les informations suivantes :

- contexte de la rupture de stock ;
- stocks disponibles ;
- état des ventes ;
- date de remise à disposition prévue ;
- solution(s) palliative(s) proposée(s).

De même, depuis 2002, lors de pénuries de médicaments identifiés comme indispensables par l'AFSSAPS, il était demandé aux laboratoires exploitants :

- de mettre en place des mesures correctrices transitoires, en accord avec l'Agence, après identification d'autres sources d'approvisionnement ;
- d'informer les professionnels de santé sur le contexte de la rupture, sa durée prévue, le cas échéant de ne pas initier de traitement et de limiter l'utilisation du médicament à la poursuite des traitements en cours, la description du ou des médicaments mis à disposition à titre transitoire et leurs modalités de distribution (autorisations exceptionnelles d'importation, Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)), et la répartition des stocks résiduels disponibles.

Les laboratoires exploitants étaient également tenus d'identifier au préalable leurs médicaments indispensables, de mettre en place des procédures de prévention et de gestion des ruptures de médicaments, et d'analyser systématiquement les conséquences pour la santé publique de l'arrêt de commercialisation de leurs médicaments.

Par ailleurs, en août 2002, l'AFSSAPS a commencé à publier sur son site internet, au sein de la rubrique « Ruptures de stocks », des fiches ruptures pour les médicaments sans alternative

thérapeutique disponible pour certains patients et dont les difficultés d'approvisionnement à l'officine et/ou à l'hôpital pouvaient entraîner un risque de santé publique.

Les informations publiées étaient :

- dénomination, forme(s) pharmaceutique(s), principe(s) actif(s) ;
- indication(s), et notamment celle(s) concernée(s) par le problème de santé publique ;
- laboratoire exploitant ;
- date et origine du signalement ;
- observations particulières (date prévue ou effective de remise à disposition du produit, lettre d'information du laboratoire aux professionnels de santé, distribution contingentée ou limitée à la poursuite des traitements en cours, mise à disposition d'un médicament équivalent importé et reconditionné, contexte de la rupture,…) ;
- état de stocks.

La rédaction de ces fiches ruptures était réalisée par l'AFSSAPS, en concertation avec le laboratoire exploitant concerné. Leur mise en ligne/mise à jour avait lieu dans les 24 heures suivant la réception des informations transmises par le laboratoire, et elles restaient consultables pendant 6 mois après la remise à disposition du produit.

2) Des crises sanitaires à la publication de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ou « loi Bertrand »)[47]

Différentes crises sanitaires ont profondément marqué l'histoire moderne du médicament en France.

Il y a eu notamment l'affaire du sang contaminé, en 1991, impliquant médecins et politiques aux plus hauts sommets de l'Etat, puis l'affaire de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine, en 1996, qui a eu un impact à la fois au niveau des industries de santé et de l'industrie agro-alimentaire.

Ces crises sanitaires successives ont progressivement érodé la confiance des français envers le médicament, et entraîné la défiance de l'opinion publique vis-vis de l'industrie pharmaceutique française.

Afin de bien comprendre les raisons qui ont mené aux problèmes révélés, ces crises ont fait l'objet d'enquêtes, à la demande du Gouvernement et des instances concernées, puis ces travaux ont donné lieu à des rapports sur lesquels le législateur s'est appuyé afin de réorganiser et renforcer le dispositif de contrôle des médicaments.

Plus récemment, l'affaire du Médiator® a une nouvelle fois secoué l'opinion publique et remis en question l'ensemble du système de contrôle et d'évaluation des produits de santé.

Ce scandale a éclaté suite à l'alerte lancée par le Docteur Irène Frachon, lorsqu'il est apparu que le Médiator® (benfluorex) était largement utilisé hors-AMM en France, comme « coupe-faim », et qu'il augmentait les risques de valvulopathie et d'hypertension artérielle pulmonaire.

Ainsi, l'AMM de ce médicament commercialisé depuis 1976 a été suspendue par l'AFSSAPS en novembre 2009, sur le fondement notamment de données de pharmacovigilance et d'une étude de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM).

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS)[46] « Enquête sur le Mediator® » du 15 janvier 2011, publié suite à cette affaire, a montré qu'un ensemble de

facteurs, notamment la stratégie des laboratoires Servier, la lourdeur administrative et la surcharge de travail de l'AFSSAPS, la défaillance du système national de pharmacovigilance, ou encore la multiplicité et le cloisonnement des instances sanitaires, ont conduit à une série de dysfonctionnement qui n'ont pas permis la prise en compte du risque pour les patients et le retrait du marché du Médiator®.

Selon l'étude d'impact annexée au projet de loi médicament, l'*« affaire Médiator® a créé un climat de suspicion généralisée sur le médicament à usage humain. Aussi, de nombreux travaux d'évaluation et de concertation ont-ils été menés en vue de proposer les voies et moyens pour restaurer la confiance dans le système de sécurité sanitaire français du médicament »*.

Ainsi, il est apparu le besoin de refonder le système de sécurité sanitaire français, pour permettre de concilier sécurité des patients et accès au progrès thérapeutique.

Les différentes réflexions nées de l'affaire du Médiator®, et particulièrement dans le cadre des Assises du Médicament, vaste concertation sur la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé ayant réuni professionnels de santé, associations de patients, autorités de régulation, lanceurs d'alerte, représentants de l'expertise académique, industries de santé et personnalités qualifiées, ont abouti à la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.[47] Cette loi, adoptée en lecture définitive par l'Assemblée Nationale le 19 décembre 2011, a été publiée au Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 2011.

Le texte de loi s'articule autour de 3 grands axes :

- la prévention des conflits d'intérêt ;
- le renforcement de la pharmacovigilance,
- la création d'une nouvelle agence du médicament, l'AFSSAPS étant remplacée par l'ANSM, qui dispose de nouvelles prérogatives (article 5).

Au-delà de ces trois grands axes, certaines mesures relatives aux ruptures de flux de médicaments ont été ajoutées au projet de loi, lors des débats parlementaires :

- **Article 16 : Encadrement des préparations magistrales et hospitalières**

Cet article modifiait la définition des préparations magistrales et hospitalières donnée par l'article L.5121-1 du CSP.

Conformément à la nouvelle rédaction des alinéas 1° et 2° de cet article du CSP, les préparations magistrales et les préparations hospitalières ne peuvent désormais être réalisées qu'en l'absence de spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM ou d'une ATU, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture.

- **Article 46 : Information de l'ANSM de toute décision d'arrêt ou de suspension de commercialisation, et des ruptures ou risques de ruptures de flux de médicaments**

Cet article modifiait l'article L.5124-6 du CSP.

Lorsqu'un laboratoire exploitant décidait de suspendre ou de cesser la commercialisation de l'un de ses médicaments utilisé dans une (ou des) pathologie(s) grave(s) dans laquelle (lesquelles) il n'existait pas d'alternative disponible sur le marché français, ou qu'il avait connaissance d'éléments qui pouvaient en entraîner l'arrêt de commercialisation, il devait en informer l'ANSM au moins un an avant, contre 6 mois auparavant.

Le délai de deux mois lorsque le médicament n'était pas utilisé dans une (ou des) pathologie(s) grave(s) dans laquelle (lesquelles) il n'existait pas d'alternative disponible sur le marché français restait inchangé, mais le laboratoire exploitant devait désormais motiver sa décision.

Par ailleurs, l'exploitant devait informer l'ANSM de tout risque de rupture, pour un médicament sans alternative thérapeutique disponible ou lorsque ce risque était lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande.

- **Article 47 : Système d'astreinte pour les grossistes-répartiteurs**

Cet article insérait les articles L.5124-17-1 et L.5124-17-2 dans le CSP.

Ces nouvelles dispositions intégraient l'obligation de mise en place d'un système d'astreinte par l'ensemble des grossistes-répartiteurs, géré par leurs organisations représentatives ou les

Agences Régionales de Santé (ARS) compétentes à défaut d'accord, et réaffirmaient donc que la répartition des médicaments constitue une mission de service public qui doit être assurée en continu.

Ce système d'astreinte a pour but de répondre aux besoins urgents en médicaments, en dehors des jours d'ouverture généralement pratiqués par les grossistes-répartiteurs, et d'assurer « l'approvisionnement continu » du marché national pour couvrir les besoins des patients.

Les modalités d'organisation de ce système étaient déterminées par décret en Conseil d'Etat.

B) Le droit interne actuel : les apports de la loi du 26 janvier 2016

Le 15 octobre 2014, un projet de loi Santé a été déposé à l'Assemblée Nationale, afin de poser le cadre stratégique et structurel de la politique qui permettra de relever les grands défis auxquels notre système de santé est confronté (inégalités sociales, vieillissement, maladies chroniques et innovation).

Ce projet de loi a définitivement été adopté par l'Assemblée Nationale le 17 décembre 2015, puis déféré au Conseil Constitutionnel le 21 décembre 2015, et celui-ci a rendu sa décision le 21 janvier 2016.

Cette loi Santé, qui comprenait 57 articles à l'origine, en compte finalement 227. De nombreux textes d'application sont attendus, d'autant que plusieurs articles renvoient à des ordonnances le soin de compléter le cadre légal des mesures qu'ils prévoient.

La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé[54] a été publiée au Journal Officiel de la République Française du 27 janvier 2016.

Celle-ci :

- définit les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (article L.5111-4 du CSP) ;
- crée un nouveau chapitre du CSP : « Chapitre Ier quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments » (articles L.5121-29 à L.5121-34 du CSP) ;
- implique un décret d'application (article L.5121-34 du CSP), non encore promulgué, qui viendra définir les modalités d'application des dispositions législatives et modifiera les dispositions réglementaires exposées à la section 2 ci-après ;
- modifie les articles L.5124-6, L.5124-17-2 et L.5124-17-3 du CSP.

C) Le droit communautaire

Peu d'éléments existent dans le droit communautaire concernant les ruptures de flux de médicaments.

En effet, l'encadrement et la gestion des ruptures s'organisent principalement au niveau national, même si comme nous le verrons, une régulation européenne commence à se mettre en place.

Toutefois, l'article 81 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004[48], impose des responsabilités en matière d'approvisionnement aux titulaires d'AMM et aux distributeurs de médicaments :

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un Etat membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'Etat membre concerné ».

Par « distributeurs », il faut entendre l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution des médicaments. En France, ces acteurs incluent l'exploitant, qui est une spécificité nationale pour laquelle il n'existe pas de définition au niveau communautaire.

Ainsi, en application de cette Directive, les titulaires d'AMM et les laboratoires exploitants sont responsables et tenus de prendre les mesures nécessaires afin d'assurer la mise à disposition des médicaments sur le territoire national, de manière appropriée et continue, afin de permettre la prise en charge de l'ensemble des patients.

Section 2 : Dispositions réglementaires et infra-réglementaires

A) Apports du décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

Face au constat selon lequel le circuit de distribution des médicaments fait régulièrement l'objet de dysfonctionnements qui peuvent entraîner des pénuries de médicaments, et au nombre croissant de médicaments en rupture en France, le ministère chargé de la santé a mis en place un dispositif de prévention des ruptures, notamment par la publication du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2], pris pour l'application de l'article 47 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.[47]

1) Champ d'application

Les dysfonctionnements à l'origine des ruptures pouvant survenir à chaque étape du circuit de distribution des médicaments, ce décret s'applique à tous les acteurs de la chaîne de distribution : laboratoires exploitants, établissements pharmaceutiques se livrant à l'achat et au stockage (dépositaires, grossistes-répartiteurs, importateurs, distributeurs en gros à l'exportation, centrales d'achats pharmaceutiques), pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers exerçant dans les PUI des établissements de santé.

2) Introduction de la notion de rupture d'approvisionnement

Comme nous l'avons évoqué dans la Première Partie, Chapitre 1, Section 1, A, 1, l'un des principaux apports de ce décret a été de définir les ruptures d'approvisionnement en médicaments.

Celles-ci y sont définies comme « *l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur […] de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient* » [2] (article 4 du décret introduisant l'article R.5124-49-1 du CSP).

3) Renforcement des obligations des acteurs de la chaîne du médicament

a) **Pour les laboratoires exploitants (articles 3 et 4 du décret)**

Le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2] a introduit de nouvelles responsabilités pour les laboratoires exploitants.

Celles-ci sont :

- **d'informer l'ANSM lorsqu'ils identifient une situation de rupture potentielle**

Lorsqu'ils identifient une situation de rupture potentielle, les exploitants doivent alors préciser à l'Agence les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification des spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut (nouvel article R.5124-49-1 du CSP).

- **d'assurer l'approvisionnement « approprié et continu » des grossistes-répartiteurs**

Les exploitants doivent assurer un approvisionnement approprié et continu de tous les grossistes-répartiteurs, afin de leur permettre au travers de cet approvisionnement de remplir leurs obligations de service public, c'est-à-dire d'approvisionner les officines de leur territoire de répartition de manière à couvrir les besoins de l'ensemble des patients en France.

Cette modification de l'article R.5124-48-1 du CSP vient ajouter cette obligation à celle pour les exploitants d'assurer un approvisionnement approprié et continu des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments.

- **de mettre en place des centres d'appels d'urgence**

Ces centres d'appels d'urgence doivent être permanents et permettre à tout moment aux pharmaciens (pharmaciens d'officines, pharmaciens de PUI, pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs) de signaler les ruptures auxquelles ils sont confrontés.

De plus, les exploitants doivent prendre les dispositions nécessaires afin de faire connaître les numéros d'appels, et ils sont tenus d'assurer la traçabilité des appels.

Les centres d'appels d'urgence doivent être organisés de manière à prendre en charge à tout moment les ruptures et à permettre, en cas de rupture effective ou de manière anticipée lorsque la rupture est confirmée par le grossiste-répartiteur ou le dépositaire, la dispensation effective de la spécialité manquante par des approvisionnements d'urgence (nouvel article R.5124-49-1 du CSP).

- **<u>d'adresser aux ARS (et à l'ANSM) un bilan trimestriel des approvisionnements d'urgence et des déclarations effectués</u>**

Depuis l'entrée en vigueur du décret, l'exploitant doit informer trimestriellement les ARS compétentes des approvisionnements d'urgence effectués, en précisant les destinataires et les quantités fournies, et en garantissant les mêmes conditions de traçabilité que pour les approvisionnements classiques.

En parallèle, l'exploitant adresse à l'ANSM un bilan trimestriel des approvisionnements d'urgence effectués, chronologiquement pour chaque médicament en rupture, avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et de leurs destinataires (nouvel article R.5124-49-1 du CSP).

b) <u>Pour les grossistes-répartiteurs</u> (articles 1, 2 et 5 du décret)

Le décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a modifié les modalités réglementaires concernant les grossistes-répartiteurs.

Désormais :

- la déclaration de leur territoire de répartition est jointe au dossier de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique, et non plus fournie au plus tard lors de l'ouverture de l'établissement (article R.5124-59 du CSP) ;
- les modifications de leur territoire de répartition sont soumises à autorisation de l'ANSM (articles R.5124-10 et R.5124-59 du CSP) ;
- leur fermeture doit donner lieu à une information de l'ANSM, au plus tard un mois avant la date de fermeture prévue (article R.5124-12 du CSP) ;
- leur autorisation d'ouverture devient caduque si l'établissement n'a pas mis en œuvre l'activité autorisée dans un délai d'un an, contre deux ans précédemment (article R.5124-12 du CSP) ;

- les décisions de suspension ou de retrait d'autorisation d'ouverture peuvent concerner « tout ou partie » de l'activité pour laquelle ils sont autorisés. Elles sont rendues publiques par le Directeur Général de l'ANSM et publiées au Journal Officiel de la République Française (article R.5124-15 du CSP).

Par ailleurs, le territoire de répartition des grossistes-répartiteurs doit être compatible avec leurs obligations de service public, telles que définies à l'article R.5124-59 du CSP, à savoir :

- ils sont tenus de disposer de neuf dixièmes des spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France, et ce pour au moins deux semaines de consommation habituelle ;
- pour toute commande passée par une officine de leur territoire de répartition avant le samedi 14 heures, ils doivent être en mesure d'assurer la livraison dans les 24 heures maximum ;
- le samedi après 14 heures, le dimanche et les jours fériés, ils participent à un système d'astreinte inter-entreprises permettant d'assurer les approvisionnements d'urgence dans les délais et au maximum dans les 8 heures. Le tableau des astreintes est transmis semestriellement, pour le semestre suivant, par les organisations représentatives des grossistes-répartiteurs, à l'ARS territorialement compétente, et désormais à l'ANSM.

c) <u>Pour les pharmaciens exerçant dans les entreprises de vente en gros, dans les officines et les PUI</u> (article 6 du décret)

Les pharmaciens doivent signaler, via les centres d'appels d'urgence mis en place par les laboratoires exploitants, les ruptures de médicaments dont ils ont connaissance et pour lesquelles ils n'ont pas été encore informés par l'ANSM ou par l'exploitant lui-même.

Ceci concerne :

- les pharmaciens des entreprises exerçant l'activité de grossiste-répartiteur (article R.5124-59-1 du CSP) ;
- les pharmaciens d'officine (article R.5125-46-1 du CSP) ;
- les pharmaciens exerçant dans les PUI (article R.5126-7-1 du CSP).

En cas de recours aux centres d'appels d'urgence, le pharmacien est tenu d'en informer l'ARS de laquelle il dépend (nouvel article R.5124-49-1 du CSP).

d) <u>Pour le pharmacien responsable</u> (article 2 du décret)

L'article R.5124-36 du CSP qui liste les missions du pharmacien responsable a été modifié, pour y ajouter l'obligation de veiller :

- aux conditions de transport et de livraison des médicaments, afin de garantir leur conservation, leur intégrité et leur sécurité ;
- à l'approvisionnement « approprié et continu » de tous les établissements de grossistes-répartiteurs de manière à couvrir les besoins des patients en France.

e) <u>Concernant le rôle de l'ANSM</u> (article 4 du décret)

Le rôle de l'ANSM est d'informer les professionnels de santé des ruptures de flux de médicaments anticipées ou effectives. Si nécessaire, elle émet également des recommandations pour gérer les pénuries (nouvel article R.5124-49-1 du CSP).

B) Dispositions infra-réglementaires

D'autres dispositions viennent compléter les dispositions législatives et réglementaires nationales et européennes, afin d'aider les acteurs du circuit du médicament à remplir leurs obligations.

- **Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM dans le cadre du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain**[49]

Afin de préciser les dispositions du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2], qui prévoient qu'un bilan trimestriel des approvisionnements d'urgence et des déclarations soit réalisé par l'exploitant et adressé à l'ANSM, chronologiquement pour chaque médicament avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et leurs destinataires, l'Agence a publié ce guide sur son site internet.

En effet, depuis la publication du décret en septembre 2012, de nombreux exploitants ont interrogé l'ANSM sur le format et le contenu des bilans à transmettre tous les trimestres à l'Agence.

- **Formulaire de déclaration de rupture d'approvisionnement ou de risque de rupture d'approvisionnement de médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique**[50]

Ce formulaire permet de se conformer à l'article L.5124-6 du CSP selon lequel l'exploitant est tenu d'informer l'ANSM de toute rupture ou de tout risque de rupture de médicament sans alternative thérapeutique disponible, ou lorsque cette rupture ou ce risque est lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande.

En effet, l'exploitant notifie les ruptures et risques de ruptures à l'ANSM en joignant ce formulaire rempli.

Ce formulaire, et donc les informations que l'ANSM souhaite recevoir en cas de rupture ou de risque de rupture, a été mis à jour de nombreuses fois afin de permettre à l'Agence de mieux anticiper les solutions qui peuvent être mises en place pour limiter au maximum le préjudice pour le patient.

- **<u>Guide de l'exploitant</u>**[51]

Le guide de l'exploitant, initialement réalisé dans le cadre des Ateliers Nationaux de la Qualité, a été actualisé pour la dernière fois en décembre 2014.

Il s'agit d'un outil destiné à apporter une aide aux établissements pharmaceutiques exploitants, en précisant notamment les textes de référence opposables, et les documents et livrables nécessaires pour répondre à la réglementation.

Comme précisé dans ce guide, l'exploitant est tenu :

- de disposer d'une procédure de gestion des risques de rupture et des ruptures, avec information de l'ANSM via le formulaire de déclaration correspondant ;
- de disposer d'un centre d'appels d'urgence permanent, et d'assurer la traçabilité des appels reçus ;
- de faire connaître aux pharmaciens des PUI, des officines et des grossistes-répartiteurs le numéro du centre d'appels d'urgence permanent ;
- d'informer trimestriellement l'ANSM et les ARS des déclarations et des approvisionnements d'urgence réalisés.

Par ailleurs, le pharmacien responsable de l'établissement doit être impliqué dans la définition des stocks de sécurité.

Enfin, il est conseillé aux laboratoires exploitants de mettre en place des plans de gestion des pénuries pour les médicaments dont ils assurent l'exploitation. Ces plans peuvent par exemple correspondre à l'enregistrement de sites de production alternatifs, à la mise en place de stocks de sécurité, ou encore à la mise en place de contingentements.

C) Structures de contrôle et sanctions

L'article 5 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé[47], portant création et prérogatives de l'ANSM, a confié au Directeur Général de l'ANSM un pouvoir de sanctions administratives à caractère financier, qui peuvent être assorties d'astreintes financières, à l'encontre de personnes physiques ou morales commercialisant des produits de santé entrant dans le champ de compétences de l'ANSM, en cas de manquement à l'une de leurs obligations.

L'ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements[52], prévue par l'article 39 de la loi Bertrand, et le décret n°2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières[53], sont venus compléter les dispositions de la loi Bertrand en étendant le champ des manquements pouvant donner lieu à une sanction financière – désormais prévus aux articles L.5421-8, L.5422-18, L.5423-8, L.5461-9, L.5462-8, R.5461-4, R.5462-4 du CSP – et en précisant les modalités de mise en œuvre de ces sanctions.

Ce pouvoir de sanctions financières, prévu à l'article L.5312-4-1 du CSP, s'inscrit dans la volonté du législateur de doter l'autorité administrative chargée de la surveillance de la sécurité sanitaire d'une compétence lui permettant d'infliger des sanctions administratives renforcées, afin de prévenir et de sanctionner de manière réactive les agissements des opérateurs qui manquent aux obligations qui leur incombent.

Les montants des sanctions financières et des astreintes sont proportionnels à la gravité des manquements constatés, et ils tiennent compte de la réitération des manquements sanctionnés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision de sanction est devenue définitive.

Dans tous les cas, le montant de la sanction financière prononcée par l'ANSM ne peut être supérieur :

- à 150 000 euros pour une personne physique ;

- à 10 % ou à 30 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France, dans la limite d'un million d'euros, pour une personne morale.

Les astreintes journalières, quant à elles, ne peuvent dépasser 2 500 euros par jour. Elles sont prévues lorsque l'auteur du manquement ne s'est pas conformé à ses prescriptions à l'issue du délai de mise en demeure.

Concernant les ruptures de flux de médicaments plus précisément, trois manquements définis par l'article L.5423-8 du CSP (modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 – article 151) sont susceptibles de donner lieu à des sanctions financières de l'ANSM :

- le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament de ne pas informer immédiatement ANSM de toute action qu'elle a engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé ou de ne pas indiquer la raison de cette action, en application de l'article L.5124-6 du CSP ;
- le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament ou produit de ne pas respecter l'obligation d'information de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture qui lui incombe ou de ne pas respecter son obligation de mettre en place des solutions alternatives ou des mesures prévues par les plans de gestion des pénuries et des mesures d'accompagnement des professionnels de santé et des patients, en application de l'article L.5121-32 du CSP ;
- le fait pour un grossiste-répartiteur de ne pas respecter ses obligations de service public, définies en application de l'article L.5124-17-2 du CSP.

De plus, selon l'article L.5423-5 du CSP, le fait pour un grossiste-répartiteur de ne pas respecter les obligations de service public est puni pénalement de deux ans d'emprisonnement et de 150 000 euros d'amende.

Suite à l'introduction de ces nouvelles contraintes, l'ensemble des acteurs du circuit du médicament, et particulièrement les laboratoires exploitants, ont dû d'adapter afin de les intégrer dans leurs processus de sécurisation et de gestion de l'approvisionnement de leurs médicaments.

SECONDE PARTIE : MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE GESTION DES PENURIES DE MEDICAMENTS AU SEIN D'UN LABORATOIRE EXPLOITANT

CHAPITRE 1 : APPLICATION AU SEIN D'UN ETABLISSEMENT EXPLOITANT

Section 1 : Conception de la procédure

A) Analyse de l'existant face aux nouvelles contraintes juridiques

Désormais, les laboratoires exploitants sont tenus de disposer d'une procédure de gestion des ruptures pour les médicaments qu'ils exploitent.

Le fait que les établissements exploitants aient mis en place une telle procédure est d'ailleurs un point qui fait l'objet de contrôles lors des inspections d'établissements exploitants menées par l'ANSM, et peut conduire à des écarts constatés.

Afin d'établir une procédure de gestion des ruptures au sein d'un laboratoire exploitant, il convient dans un premier temps de définir comment les pénuries de médicaments sont gérées, puis dans un deuxième temps, de déterminer les mesures qui doivent être mises en place suite à la publication de la loi n°211-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé[47] et du décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2], en tenant compte des moyens humains et financiers disponibles pour mettre ces mesures en place.

Nous nous placerons dans le cas d'un établissement exploitant français de taille moyenne, appartenant à un groupe européen, qui réalise l'ensemble des activités de l'exploitant pour ses produits. Ce laboratoire fait appel à un dépositaire.

Jusqu'alors, les ruptures étaient gérées par le département réglementaire de ce laboratoire, sous l'autorité du pharmacien responsable. Lors de tout risque de rupture ou de toute rupture, le laboratoire informait l'ANSM et suivait les recommandations de l'Agence.

Suite aux nouvelles contraintes juridiques, le laboratoire a dû s'organiser pour :

- s'assurer qu'un dispositif de gestion de crise tenant compte de l'ensemble des dispositions juridiques et infra-réglementaires applicables soit mis en place pour tout risque de rupture ou toute rupture de l'un de ses médicaments, notamment lorsque ce produit est sans alternative thérapeutique disponible ou lorsque le risque de rupture est lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande ;

- dégager les moyens nécessaires pour mettre en place un groupe de gestion de crise qui disposera des compétences nécessaires pour assurer la gestion des risques de ruptures et ruptures, établir un plan d'action et suivre l'évolution de la situation ;

- permettre la mise en place d'un système d'information et de communication rapide et de qualité en interne, auprès des différents prestataires, avec les autorités compétentes, les professionnels de santé et les patients ;

- s'assurer de pouvoir suivre ses stocks avec précision et les maîtriser, afin d'être capable de prendre les mesures nécessaires en cas de pénurie ;

- mettre en place un centre d'appels permanent permettant aux pharmaciens de remonter toute rupture, telle que définie par le décret, et de passer des commandes de dépannage, ainsi que permettant la prise en charge de tous les appels reçus dans le cadre d'une rupture.

Pour le laboratoire que nous prenons comme exemple, la gestion des risques de rupture et des ruptures reste sous la responsabilité du département réglementaire, et est réalisée sous l'autorité du pharmacien responsable.

Ce laboratoire fait appel à un prestataire d'appels, pour le traitement et la gestion des appels en dehors des heures ouvrées, ou lorsqu'une rupture est susceptible d'entraîner une hausse importante du nombre d'appels reçus.

B) Description de la procédure

1) But

En premier lieu, il convient de définir l'objectif de la procédure.

Ici, il s'agit de permettre de gérer de manière optimale et dans les meilleurs délais une situation de crise liée à un risque de rupture ou à une rupture d'un des médicaments exploités par l'entreprise, notamment lorsque ce produit est sans alternative thérapeutique disponible ou lorsque le risque de rupture est lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande.

2) Champ d'application et fonctions concernées

Une fois l'objectif de la procédure bien défini, il convient de déterminer à quels produits cette procédure s'applique, et quels acteurs sont concernés au sein de l'entreprise.

Afin de s'assurer de l'application de cette procédure dès qu'elle est nécessaire, et devant la définition très large des situations devant faire l'objet d'une gestion de crise, on appliquera cette procédure à l'ensemble des médicaments exploités par l'établissement.

De nombreux services de l'entreprise vont avoir un rôle et contribuer à l'application de cette procédure :

- le département réglementaire ;
- le département financier ;
- le département logistique ;
- le département de pharmacovigilance et d'information médicale ;
- le département qualité ;
- le département médical ;
- le département marketing et ventes ;
- le service d'accueil du laboratoire.

Cette liste n'est pas exhaustive. Selon l'organisation des entreprises, d'autres services peuvent bien évidemment être impliqués dans la gestion des ruptures.

3) Responsabilités

Pour que l'ensemble des moyens disponibles au sein de l'entreprise soient mis en œuvre afin de gérer au mieux les risques de rupture et ruptures, et ainsi éviter ou réduire au maximum le préjudice pour les patients, il est nécessaire de prévoir que le Président ou le Directeur Général soit informé de toute situation de pénurie.

Par ailleurs, devant l'obligation de l'exploitant d'assurer un approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs, des pharmacies et de l'ensemble des personnes autorisées à délivrer des médicaments (article R.5124-48-1 du CSP), le pharmacien responsable est logiquement le garant de l'application de cette procédure, dans le respect de la réglementation.

Il validera également l'ensemble de la documentation destinée aux autorités compétentes (notamment l'ANSM et les ARS), aux professionnels de santé (médecins et/ou pharmaciens) et aux grossistes-répartiteurs concernés par le risque de rupture ou la rupture. Cette documentation est préparée par le département réglementaire.

Le département réglementaire est par ailleurs responsable de la gestion et du suivi du prestataire d'appels, lorsque la rupture nécessite le recours à un centre d'appels externalisé.

Le service logistique, quant à lui, est responsable du suivi et de la gestion permanente des stocks de médicaments exploités par l'entreprise, afin de permettre l'anticipation des risques de rupture et des ruptures le plus en amont possible, ainsi que la répartition optimale des stocks disponibles.

Le service de pharmacovigilance et d'information médicale assure le traitement et l'enregistrement des appels concernant une demande d'information médicale, et notamment ici lorsque ces appels sont liés à un risque de rupture ou à une rupture.

Le service qualité intervient lorsque la rupture ou lorsque le risque de rupture est lié à l'appareil de production

Le service médical apporte son expertise par rapport au produit concerné, à l'impact de son absence pour les patients, et intervient dans la détermination d'alternatives thérapeutiques si elles existent.

Enfin, le service marketing et ventes va fournir les données de ventes et permettre de relayer les informations sur le terrain aux visiteurs médicaux et délégués pharmaceutiques.

4) Références

Les références représentent les textes juridiquement applicables à l'établissement de la procédure, ainsi que les autres documents et annexes qui vont permettre sa mise en application.

On distingue :

- **<u>Les références au cadre juridique</u>**
  - Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (et amendements) ;
  - Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ;
  - Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé ;
  - Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, dans l'attente d'un décret d'application de la loi de 2016 ;
  - Articles législatifs et réglementaires du CSP (développés au sein de la première partie) qui en résultent.

- **<u>Les références à d'autres procédures internes du laboratoire, comme par exemple</u>**
  - Procédure de gestion des situations de crise ;
  - Procédure de gestion et de traitement des appels d'information médicale ;
  - Procédure de gestion et de traitement des réclamations qualité.

- **<u>Les références à des formulaires et annexes</u>**
  - Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique ;
  - Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM ;
  - Bilan trimestriel – Partie 1 : approvisionnement d'urgence et déclarations liés à une rupture de stock ou un risque de rupture de stock de médicaments indispensables déjà déclaré à l'Agence dans le cadre de l'article L.5124-6 du CSP ;
  - Bilan trimestriel – Partie 2 : approvisionnement d'urgence et déclarations pour lesquels un formulaire de rupture de stock de médicaments indispensables n'a pas été transmis à l'Agence.

5) Définitions

Des définitions sont nécessaires pour que l'ensemble des acteurs concernés par la procédure la comprennent bien et puissent l'appliquer.

Ainsi, il convient de définir les termes suivants :

- **<u>Contingentement quantitatif</u>**

Il s'agit d'un système permettant de limiter le nombre d'unités distribuées, par exemple en pourcentage du nombre d'unités commandées, et donc de mieux contrôler les stocks disponibles.

- **<u>Groupe de gestion de crise</u>**

C'est un groupe de travail constitué au sein du laboratoire et qui est en charge de la gestion de la rupture. Celui-ci se rassemble à l'initiative du pharmacien responsable, lorsqu'une situation de rupture risque de devenir effective.

- **<u>Lettre aux professionnels de santé</u> (Direct Healthcare Professional Communications (DHPC))**

Il s'agit d'un courrier d'information sur une situation de rupture prévue ou effective, validé par l'autorité compétente (l'ANSM), et diffusé à l'ensemble des professionnels de santé concernés par la prescription ou la dispensation du produit en question.

- **<u>Numéro d'appel unique</u>**

C'est le numéro de téléphone du standard du laboratoire.

- **<u>Prévisions de stocks</u>**

C'est un fichier préparé par le département logistique, présentant le suivi des stocks, à partir des stocks réels constatés et de l'ensemble des mouvements (approvisionnements et autres entrées, ainsi que ventes et autres sorties), et projetant les stocks sur les semaines et mois à venir selon les hypothèses retenues. Ce fichier fait apparaître les périodes de risque de rupture et de rupture effective.

- **<u>Produit sans alternative thérapeutique disponible</u>**

Il s'agit d'un produit pour lequel il n'existe pas d'équivalent sur le marché français ou pour lequel le laboratoire est en situation de monopole sur ce même marché. La situation de monopole est définie comme la détention d'au moins 75 % de parts de marché par le laboratoire.

- **<u>Rupture</u>**

C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, délai pouvant être réduit à l'initiative du dispensateur en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement par le patient.

- **<u>Seuil de commande</u>**

Il s'agit d'un nombre d'unités maxima autorisées par commande, défini par le laboratoire. Il permet également de mieux contrôler les stocks disponibles.

- **Stock de dépannage**

C’est un stock réservé par le laboratoire pour couvrir les commandes de dépannage urgentes, lors d’une situation de rupture.

6) Procédure

La proposition de procédure que nous allons détailler comprend trois grandes parties :

- l’information et les communications internes ou externes liées au risque de rupture ou à la rupture ;
- l’organisation et le rôle du groupe de gestion de crise ;
- la mise en place de mesures préventives et correctives en cas de rupture.

a) Information et communication

- **Au sein du laboratoire exploitant**

Dès lors qu'ils ont connaissance d'un risque de rupture ou d'une rupture, le responsable du département logistique et/ou le chef de produit marketing le signalent immédiatement et au plus tard dans les 24 heures, par courriel, au pharmacien responsable et au responsable du département réglementaire.

En cas de rupture effective, le responsable du département réglementaire informe l'ensemble des services pouvant être concernés par la gestion de cette rupture :

- la direction générale ;
- le département financier ;
- le département logistique ;
- le département de pharmacovigilance et d’information médicale ;
- le département qualité ;
- le département médical ;
- le département marketing et ventes ;
- le service d’accueil du laboratoire.

Cette liste n’est pas exhaustive. Selon l’organisation des entreprises, d’autres services peuvent bien évidemment être impliqués dans la gestion des ruptures.

- **<u>Avec l'autorité compétente</u>**

Le responsable du département réglementaire est le point de contact de l'ANSM et il est responsable des communications avec l'Agence.

Sous la responsabilité du pharmacien responsable, il informe l'Agence de toute situation de rupture potentielle ou effective, sans délai et au maximum 48 heures après en avoir pris connaissance.

Cette information comprend :

- les délais de survenue ;
- les stocks disponibles ;
- les modalités de disponibilité ;
- les délais prévisionnels de remise à disposition ;
- l'identification des produits pouvant se substituer au produit en défaut.

Lorsque le risque de rupture ou la rupture concerne un médicament sans alternative thérapeutique disponible, ou lorsque le risque de rupture est lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande, le responsable du département réglementaire renseigne une fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock et l'envoie par courriel à l'Agence. Il transmet également à l'Agence toute modification significative des informations précédemment déclarées.

Par ailleurs, sur demande de l'Agence, le responsable du département réglementaire rédige une proposition de lettre aux professionnels de santé, qu'il transmet accompagnée de ses modalités de diffusion (méthode de diffusion, cibles), après consultation du chef de produit marketing, du responsable du département de pharmacovigilance et d'information médicale, et validation par le pharmacien responsable.

Une fois ce courrier et ses modalités de diffusion approuvés par l'Agence, le responsable du département réglementaire se charge d'en organiser la diffusion avec un prestataire, et assure le suivi de cette diffusion.

Enfin, lorsque l'Agence décide de diffuser sur son site internet une information concernant la rupture (fiche de rupture de stock), elle transmet un projet de fiche de rupture de stock au

laboratoire exploitant. Le responsable du département réglementaire transmet alors ses commentaires sur ce projet, dans les meilleurs délais et sous l'autorité du pharmacien responsable.

b) Groupe de gestion de crise

- **Composition**

Le groupe de gestion de crise peut par exemple être constitué :

- du responsable du département réglementaire ;
- du chef de produit marketing ;
- du responsable du département logistique ;
- du responsable du service financier ;
- du responsable du département de pharmacovigilance et d'information médicale ;
- du responsable du département qualité ;
- du responsable du département médical ;
- du directeur général et/ou du président, si nécessaire.

- **Organisation et objectif**

Lorsqu'un risque de rupture ou qu'une rupture concerne un produit dont l'indisponibilité est susceptible d'entraîner un problème de santé publique, le responsable du département logistique organise, à la demande du pharmacien responsable et dans les 7 jours calendaires, la première réunion du groupe de gestion de crise.

Lors de cette première réunion, le groupe de gestion de crise décide de la fréquence des réunions de suivi.

Avant chaque réunion du groupe de gestion de crise, les éléments suivants doivent être préparés :

- fichier prévisions de stocks (par le responsable du département logistique) ;

Et le cas échéant :

- courriers d'information (hors lettres aux Professionnels de Santé) destinés aux professionnels de santé concernés et/ou aux grossistes-répartiteurs (par le chef de produit marketing) ;

- lettres aux professionnels de santé, message à délivrer lors d'appels concernant la rupture, formations du personnel à la prise d'appels, suivi du prestataire d'appels (par le responsable du département réglementaire) ;
- bilan des remontées d'information médicale (par le responsable du département de pharmacovigilance et d'information médicale).

Au cours de ses réunions, le groupe de gestion de crise :

- évalue l'impact du risque de rupture ou de la rupture ;
- identifie et analyse les alternatives thérapeutiques disponibles ;
- définit un plan d'action.

Dans les 7 jours calendaires suivant une réunion du groupe de gestion de crise, le responsable du département logistique rédige un compte rendu de réunion et le diffuse à l'ensemble des membres du groupe, accompagné du fichier prévisions de stocks et du bilan des remontées d'information médicale.

c) Mesures préventives/correctives

- **Logistique**

Lorsqu'une rupture est inévitable, et notamment dans le cas d'un produit dont l'indisponibilité est susceptible d'entraîner un problème de santé publique, le responsable du département logistique :

- surveille étroitement les entrées/sorties de produit (avec le dépositaire), et les livraisons attendues (avec le fabricant) ;
- se rapproche du dépositaire pour activer un système de gestion de pénurie.

- **Lettre aux professionnels de santé et fiche de rupture de stock**

Sur demande de l'ANSM, le responsable du département réglementaire rédige une proposition de lettre aux professionnels de santé, qu'il transmet accompagnée de ses modalités de diffusion (méthode de diffusion, cibles), après consultation du chef de produit marketing, du responsable du département de pharmacovigilance et d'information médicale, et validation par le pharmacien responsable.

Une fois ce courrier et ses modalités de diffusion approuvés par l'Agence, le responsable du

département réglementaire se charge d'en organiser la diffusion avec un prestataire, et assure le suivi de cette diffusion.

Lorsque l'Agence décide de diffuser sur son site internet une information concernant la rupture (fiche de rupture de stock), elle transmet un projet de fiche de rupture de stock au laboratoire exploitant. Le responsable du département réglementaire transmet alors ses commentaires sur ce projet, dans les meilleurs délais et sous l'autorité du pharmacien responsable.

- **Courrier d'information (hors lettres aux professionnels de santé)**

Lorsqu'une rupture est effective, le chef de produit marketing peut, en plus d'une lettre aux professionnels de santé exigée le cas échéant par l'ANSM, décider de diffuser des courriers d'information aux professionnels de santé concernés et/ou aux grossistes répartiteurs.

Il veillera à ce que ce courrier ne soit pas à caractère promotionnel, et se chargera de sa relecture et de sa validation par le groupe de gestion de crise, ainsi que de sa diffusion.

- **Plan d'action du groupe de gestion de crise**

Différentes mesures peuvent être proposées par le groupe de gestion de crise, en termes de distribution notamment, pour limiter les conséquences de la rupture :

- report vers un autre dosage ou une autre forme disponible ;
- mise en place d'un contingentement quantitatif, d'un seuil de commande ;
- réservation d'un stock de dépannage ;
- remobilisation des stocks disponibles, afin de privilégier un canal de distribution ;
- recours à des stocks disponibles à l'étranger ;
- recours à un générique ;
- recours à un équivalent thérapeutique ;
- autres : discussions avec le fabricant, avec l'ANSM.

A noter qu'il est important de tenir compte du volume des ventes et des stocks disponible en cas de report vers une spécialité identifiée comme une alternative. Si le laboratoire qui commercialise cette spécialité est différent du laboratoire qui nous intéresse, il doit être contacté par le pharmacien responsable.

Le responsable du département logistique est chargé de mettre en place, auprès du dépositaire, le plan d'action défini par le groupe de gestion de crise.

- **Centre d'appels permanent et message d'information délivré**

Le laboratoire dispose d'un centre d'appels d'urgence accessible en permanence aux pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, et pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs.

En dehors des horaires d'accueil, cette permanence est assurée par un prestataire.

En cas de risque de rupture ne nécessitant pas la mise en place d'une plateforme de gestion des appels externalisée, le service d'accueil enregistre et traite les appels reçus au standard, et diffuse les synthèses d'appels au département de pharmacovigilance et d'information médicale.

Lorsqu'une rupture est susceptible d'entraîner une augmentation significative du nombre d'appels, le responsable du département réglementaire, en accord avec le pharmacien responsable :

- contacte le prestataire d'appels pour activer une option « gestion de crise » prévue dans le contrat de prestation, correspondant à la mise en place d'une plateforme de gestion des appels externalisée ;
- organise le transfert des appels du numéro d'appel unique vers le numéro de gestion de crise attribué par le prestataire d'appels ;
- rédige une liste de questions/réponses, validée par le groupe de gestion de crise, et la diffuse au personnel (interne et prestataires) susceptible de répondre aux appels concernant la rupture ;
- forme le personnel (interne et prestataires) susceptible de répondre aux appels concernant la rupture.

En cas de recours à une plateforme de gestion des appels externalisée, le service d'accueil transfère tout ou partie des appels vers le prestataire.

A noter que le laboratoire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour faire connaître le numéro d'appel unique aux patients et aux professionnels de santé concernés (site internet

du laboratoire, Vidal, lettres aux professionnels de santé, courriers d'information (hors lettres aux Professionnels de Santé)).

- **Bilan des approvisionnements d'urgence effectués**

Lorsqu'au cours d'un trimestre, une rupture est effective, le responsable du département réglementaire élabore un bilan trimestriel des approvisionnements d'urgence, selon les modalités définies dans le Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM[49], établi dans le cadre du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2], et le diffuse à l'Agence ainsi qu'à l'ensemble des ARS.

- **Arrêt de la gestion de crise**

Lorsque la rupture ou le risque de rupture est levé, le groupe de gestion de crise décide de diminuer la fréquence, voire de mettre un terme à l'organisation des réunions de suivi.

- **Archivage de la documentation**

Le responsable du département de pharmacovigilance et d'information médicale est responsable de l'archivage et du suivi des appels reçus au standard du laboratoire, et par le prestataire en cas de recours à une plateforme de gestion des appels externalisée.

Le responsable du département réglementaire archive l'ensemble de la documentation relative à la rupture ou au risque de rupture, sous formats papier et informatique, et ce pour une durée de 5 années.

7) Appendices

En appendices, il est possible de définir la liste des spécialités exploitées par le laboratoire, qui sont sans alternative thérapeutique disponible sur le marché français, et pour lesquelles l'indisponibilité ou le risque d'indisponibilité devra faire l'objet d'une gestion de crise.

Peuvent également être ajoutés la fiche de déclaration de rupture ou de risque de rupture définie par l'ANSM, ou encore les fichiers mis à disposition des laboratoires par l'Agence pour déclarer trimestriellement les approvisionnements d'urgence qu'ils ont effectués.

Section 2 : Conséquences organisationnelles : mise en œuvre des nouvelles responsabilités de l'exploitant

A) Informer l'ANSM concernant les risques de ruptures et les ruptures de flux de ses médicaments

L'exploitant informe l'ANSM des risques de ruptures et des ruptures à l'aide de la fiche de rupture de stock ou de risque de rupture de stock.

Elle contient l'ensemble des informations que l'Agence souhaite recevoir en premier lieu afin d'identifier le laboratoire et le médicament concernés, de déterminer la probabilité de la rupture et ses délais de survenue, d'évaluer l'impact de cette rupture, et de définir les solutions qu'il est possible de mettre en place pour de limiter au maximum le préjudice pour les patients ainsi que les moyens de communications nécessaires auprès des professionnels de santé, des grossistes-répartiteurs et/ou des patients.

Ces informations sont :

- **<u>Informations générales</u>**
  - date de la déclaration ;
  - dénomination de la spécialité et présentations concernées ;
  - Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
  - coordonnées de l'exploitant, du pharmacien responsable et du déclarant ;
  - lieux de fabrication, de conditionnement et de libération de la spécialité ;
  - distribution de la spécialité en France (en ville et à l'hôpital) : volume mensuel moyen de vente, part de marché, stock disponible, date prévisible de la rupture, durée prévisible de la rupture et date prévisible de remise à disposition ;
  - distribution de la spécialité hors France (dans l'UE ou hors UE) : pays dans lesquels la spécialité est commercialisée ;
  - causes de la rupture : les causes de la rupture doivent être mentionnées, avec précision du contexte de la rupture.

- **<u>Evaluation du risque patient</u>**
  - classe ATC de la spécialité ;
  - indications thérapeutiques de la spécialité ;
  - problème de santé publique généré par l'indisponibilité du médicament : si oui préciser le problème et les indications concernées (indications de l'AMM et/ou hors-AMM), préciser s'il existe des alternatives médicamenteuses (si oui lesquelles), et si l'indisponibilité du médicament met en jeu le pronostic vital du patient ou entraîne une perte de chance importante au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de sa pathologie.

- **<u>Solutions correctives proposées</u>**
  - contingentement : si oui, expliciter les modalités prévues ;
  - report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles ;
  - remobilisation des stocks (hôpitaux, grossistes-répartiteurs, export) ;
  - recours à des stocks disponibles à l'étranger ;
  - recours à une autre spécialité disponible à l'étranger, en précisant s'il s'agit d'une spécialité identique, similaire, sa dénomination et le type de procédure d'enregistrement ;
  - recours à une spécialité générique, en indiquant le nom de cette spécialité et si le volume de vente est suffisant ;
  - autres.

- **<u>Communication</u>**
  - communication prévue : auprès des professionnels de santé, des patients, du grand public (communiqué de presse).

Une fois renseignée par le responsable du département réglementaire, puis validée et signée par le pharmacien responsable, cette fiche est retournée par courriel à l'ANSM, à l'adresse prévue à cet effet : rupture-stock@ansm.sante.fr.
L'Agence accuse réception du courriel, et reviendra vers le laboratoire si besoin.

En effet, l'ANSM recense sur son site internet les risques de ruptures et ruptures de flux de médicaments utilisés dans des pathologies graves, pour lesquels il n'y a pas d'alternative

thérapeutique disponible sur le marché français. L'Agence peut donc revenir vers le laboratoire pour lui demander de valider la fiche rupture de stock qui sera mise en ligne.

Cette fiche mentionne :

- le nom du médicament concerné ;
- ses indications thérapeutiques ;
- le laboratoire exploitant ;
- les observations particulières de l'Agence concernant la rupture (dates de la rupture, de remise à disposition, mesures prises, communications effectuées et autres documents disponibles).

De plus, l'ANSM peut demander au laboratoire :

- de préparer une lettre aux professionnels de santé, dont elle validera le contenu. C'est le laboratoire qui est chargé de diffuser cette lettre et qui doit en supporter le coût ;
- de lui transmettre de manière régulière l'état des stocks du médicament concerné par le risque de rupture ou la rupture.

A noter que l'article R.5124-49-1 du CSP indique que lorsqu'ils identifient une situation de rupture potentielle, quels qu'en soient les raisons ou les médicaments concernés, les exploitants sont tenus de préciser à l'Agence les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification des spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut. Dans cette situation, les modalités de transmission des informations ne sont pas précisées.

B) Assurer l'approvisionnement « approprié et continu » de ses médicaments

Afin d'assurer l'approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs, mais également des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments, le laboratoire doit en permanence disposer de stocks suffisants.

Cela passe par :

- une bonne anticipation des besoins, afin d'adapter les commandes passées auprès du fabricant,
- suivre les commandes et s'assurer qu'elles soient délivrées, dans leur intégralité, à la date prévue,
- surveiller quotidiennement les entrées et sorties de produit, et détecter les niveaux de commandes anormaux,
- anticiper/éviter les retards de livraison,
- prévoir des stocks permettant de faire face à un problème de production, de qualité ou de livraison.

De même, en cas de risque de rupture, le laboratoire doit avoir les moyens de bien maîtriser ses stocks afin de les répartir au mieux pour répondre aux besoins des patients et éviter une rupture sèche.

Ainsi, certaines mesures doivent être prévues en collaboration étroite avec le dépositaire, sous forme d'un système de gestion de pénurie, et pouvoir être activées rapidement si nécessaire.

La limitation du nombre d'unités distribuées par exemple, va permettre au laboratoire de maîtriser ses sorties de produit en fonction des stocks disponibles, des livraisons attendues et des besoins, et ainsi d'éviter ou de retarder un épisode de rupture.
A cet effet, le laboratoire peut mettre en place :

- un contingentement, qui permettra une limitation en pourcentage du nombre d'unités commandées. Ce contingentement doit pouvoir être défini selon le type de client (selon le circuit de distribution) et modifié dès que nécessaire ;
- un seuil de commande, c'est-à-dire un nombre d'unités maxima autorisées par commande. Ce seuil de commande doit lui aussi pouvoir être défini selon le type de client (selon le circuit de distribution) et modifié dès que nécessaire ;

- des dotations pour les grossistes-répartiteurs. Celles-ci sont établies selon les données habituelles de commande des différents grossistes-répartiteurs.

A noter que le laboratoire devra impérativement être en mesure de repérer et d'éviter les phénomènes de sur-commandes, liés aux sur-stockages qui peuvent être réalisés par certains grossistes-répartiteurs et pharmaciens afin d'éviter de se trouver en situation de pénurie, et qui peuvent apparaître lorsqu'une rupture est annoncée. En effet, ces sur-commandes peuvent entraver la répartition optimale des stocks disponibles, telle qu'elle est prévue par le laboratoire, et accroître les tensions d'approvisionnement.

Par ailleurs, le laboratoire peut réserver un stock de dépannage, c'est-à-dire un stock suffisant qui permettra de couvrir les commandes de dépannage urgentes, lors d'une situation de rupture. Des moyens devront alors également être mis en place par le laboratoire afin de déterminer un circuit particulier pour ces commandes spéciales (modalités de commandes, types de clients autorisés, quantités par commande).

De plus, il est possible pour le laboratoire de remobiliser les stocks de produit disponibles :

- autres formes ou autres dosages du laboratoire ;
- stocks disponibles à l'étranger, au sein d'une filiale par exemple ;
- stocks distribués au sein des hôpitaux, des grossistes-répartiteurs ou à l'export, pour mieux les répartir selon les besoins.

Ces différents moyens sont mis en place et suivis par le département logistique, qui travaille en étroite collaboration avec les fabricants, les transporteurs, le département qualité, le département réglementaire, le dépositaire, et bien évidemment les grossistes-répartiteurs, les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments.

Enfin, des mesures exceptionnelles peuvent être mises en place par le laboratoire, en accord avec les autorités de santé. Il s'agit notamment de l'importation de spécialités (identiques ou similaires) disponibles à l'étranger. Dans ce cas, elles seront distribuées au sein des PUI des établissements de santé, au même titre que les spécialités rétrocédables. Les boîtes de ces spécialités importées devront porter une étiquette présentant l'ensemble des informations obligatoires en français, et seront accompagnées de notices traduites en français.

C) Mettre en place un centre d'appels d'urgence

1) Centre d'appels d'urgence permanent

Les laboratoires exploitants sont tenus de disposer d'un centre d'appels d'urgence permanent permettant à tout moment aux pharmaciens de signaler les ruptures auxquelles ils sont confrontés, et organisé de manière à permettre la dispensation de la spécialité manquante par des approvisionnements d'urgence.

Pour cela, le laboratoire pris en exemple dispose d'un service d'accueil assurant en permanence la prise des appels durant les heures ouvrées.

Ce service d'accueil est régulièrement formé, pour bien orienter les appels vers les services concernés, mais il fait également l'objet d'une formation spécifique lorsque l'un des médicaments de l'entreprise est en rupture.

Cette formation a pour but de permettre au service d'accueil de donner aux appelants, l'ensemble des informations concernant la rupture et nécessaires pour qu'ils puissent commander la spécialité en rupture, par le biais d'approvisionnements d'urgence.
Elle porte sur :

- la spécialité concernée par la rupture (dénomination, DCI, dosage, forme pharmaceutique, code CIP,…) ;
- les causes de la rupture ;
- les délais de survenue et la date prévue de remise à disposition normale ;
- les démarches nécessaires pour un approvisionnement d'urgence ;
- les alternatives thérapeutiques identifiées ;
- les mesures mises en place par le laboratoire pour limiter le préjudice pour les patients ;
- les communications effectuées par le laboratoire.

En dehors des heures ouvrées, le laboratoire fait appel à un prestataire d'appels, vers lequel sont transférés tous les appels reçus par le laboratoire.

Une procédure de traitement des appels par le prestataire en dehors des heures ouvrées a été mise en place par le laboratoire. Elle permet au prestataire d'appels de distinguer les appels urgents nécessitant que la personne d'astreinte soit contactée immédiatement (pharmacien responsable, pharmacien responsable intérimaire, EU-QPPV), des appels à tracer qui pourront être traités le jour ouvré suivant.

En accord avec cette procédure, le prestataire d'appel fait parvenir chaque jour au laboratoire un bilan des appels reçus la veille.

Par ailleurs, en cas de rupture risquant d'entraîner une hausse significative des appels reçus, le laboratoire active avec ce même prestataire un système de gestion de crise. Celui-ci est destiné à donner au prestataire la responsabilité de prendre en charge et de tracer l'ensemble des appels reçus concernant la rupture.

Là aussi, il est nécessaire que les téléopérateurs du prestataire soient formés pour leur permettre de donner aux appelants l'ensemble des informations concernant la rupture et nécessaires pour qu'ils puissent commander la spécialité en rupture, par le biais d'approvisionnements d'urgence.

Lorsque le laboratoire se prépare à activer ce système de gestion de crise, il organise une formation de l'ensemble des téléopérateurs qui vont travailler pour lui. Il leur fournit une documentation, sous forme de questions/réponses, leur permettant de prendre en charge les appels.

Cette documentation est régulièrement mise à jour, par exemple selon l'évolution de la situation ou suite à des remontées du prestataire selon lesquelles les questions/réponses fournies ne lui permettent pas de répondre à l'ensemble des questions reçues.

Ainsi, le laboratoire s'assure que le prestataire dispose d'un système de formation continu de ses téléopérateurs, par une personne qualifiée.

Il peut également effectuer des appels tests, qui seront tracés, et pouvant donner lieu à la mise en place de mesures correctives. Les comptes-rendus de ces tests d'appels seront archivés par le laboratoire.

A noter que lorsque le service d'accueil ou le prestataire n'est pas en mesure de répondre à une question, ils sont tenus de noter les coordonnées de l'appelant et de transférer l'appel au service concerné du laboratoire.

Enfin, les exploitants doivent prendre les toutes les dispositions nécessaires afin de faire connaître les numéros d'appels de leurs centres d'appels d'urgence permanents.

Le numéro du laboratoire pris en exemple apparaît sur son site internet, sur les documents promotionnels, sur les monographies Vidal, et sur les communications qu'il effectue dans le cadre de la rupture.

Concernant le prestataire d'appels, en cas d'activation du système de gestion de crise, un numéro d'appel spécial est mis en place. Pour ne pas multiplier les numéros d'appels, le laboratoire peut par exemple centraliser les appels et mettre en place un répondeur vocal permettant de rediriger les appels concernant la rupture directement vers le prestataire.

2) DP-Ruptures

Afin de d'améliorer la circulation de l'information entre les acteurs concernés par les ruptures de flux de médicaments, et en conséquence leur gestion, le CNOP a développé un outil informatique : le DP-Ruptures.

Il s'agit d'un module du Dossier Pharmaceutique informatisé.
Expérimenté depuis mars 2013, cet outil est en cours de généralisation (objectif : 2016).

Le DP-Ruptures permet aux pharmaciens d'officine et de PUI de signaler les ruptures, de manière automatique par l'intermédiaire de leur logiciel métier (à l'officine uniquement), ou en mode web service, au laboratoire exploitant et aux autorités de santé (ANSM et ARS).

On notera qu'en juillet 2015, plus de 400 officines avaient accès au module en mode web service, et plus de 2 500 en mode intégré au logiciel métier.

- **<u>Le DP-Ruptures pour les laboratoires exploitants</u>**

Le DP-Ruptures permet aux laboratoires exploitants de réaliser, auprès de l'ANSM, leurs déclarations de risque de rupture ou de rupture, en indiquant les délais de rétablissement des stocks lorsqu'ils sont disponibles.

Des échanges sécurisés avec l'ANSM sont également possibles, afin d'échanger sur les modalités de gestion des ruptures et de permettre la traçabilité des actions.

Ainsi, lors de ruptures, l'exploitant peut :

- consulter les déclarations de rupture transmises par les dispensateurs (recherche par code CIP) ;
- répondre aux déclarants de manière spécifique, en cas de rupture constatée, avec indication de la date de réapprovisionnement prévisionnelle si elle est disponible ;
- paramétrer une réponse automatique pour tout nouveau déclarant, en utilisant la rupture anticipée d'un médicament avec alternative thérapeutique ;
- suivre ses actions de résolution de la rupture.

Enfin, le DP-Ruptures permet aux laboratoires exploitants de réaliser facilement les bilans des approvisionnements d'urgence effectués qui doivent être envoyés trimestriellement aux autorités de santé, grâce à une synthèse des cas déclarés (Cf. Seconde Partie, Chapitre 1, Section 2, D).

Ces bilans peuvent être adressés de manière globale à l'ANSM, ou de manière sélective aux ARS concernées par la rupture.

A noter que tant que l'ensemble des dispensateurs n'utilisera pas le DP-Rupture pour chaque déclaration de rupture et chaque demande d'approvisionnement d'urgence, les informations extraites du DP-Ruptures devront être consolidées par les données d'approvisionnement du laboratoire.

- **<u>Le DP-Ruptures pour les dispensateurs</u>**

Le DP-Ruptures permet aux dispensateurs de déclarer toute rupture.

Cette déclaration peut se faire :

- via un formulaire dématérialisé, disponible sur le portail DP-Ruptures ;
- automatiquement via leur logiciel métier (à l'officine uniquement).

Lors de cette déclaration, sont renseignés :

- le code CIP du produit ;
- le grossiste-répartiteur concerné ;
- la date du dernier approvisionnement.

- **<u>Le DP-Ruptures pour les grossistes-répartiteurs</u>**

Les besoins spécifiques des grossistes-répartiteurs seront pris en compte dans une version ultérieure du portail, et tiendront compte des futures contraintes réglementaires.

Le CNOP travaille actuellement sur une interface spécifique qui leur permettra dans un premier temps d'accéder en lecture seule aux déclarations de ruptures de leurs clients dispensateurs, et aux réponses des exploitants.

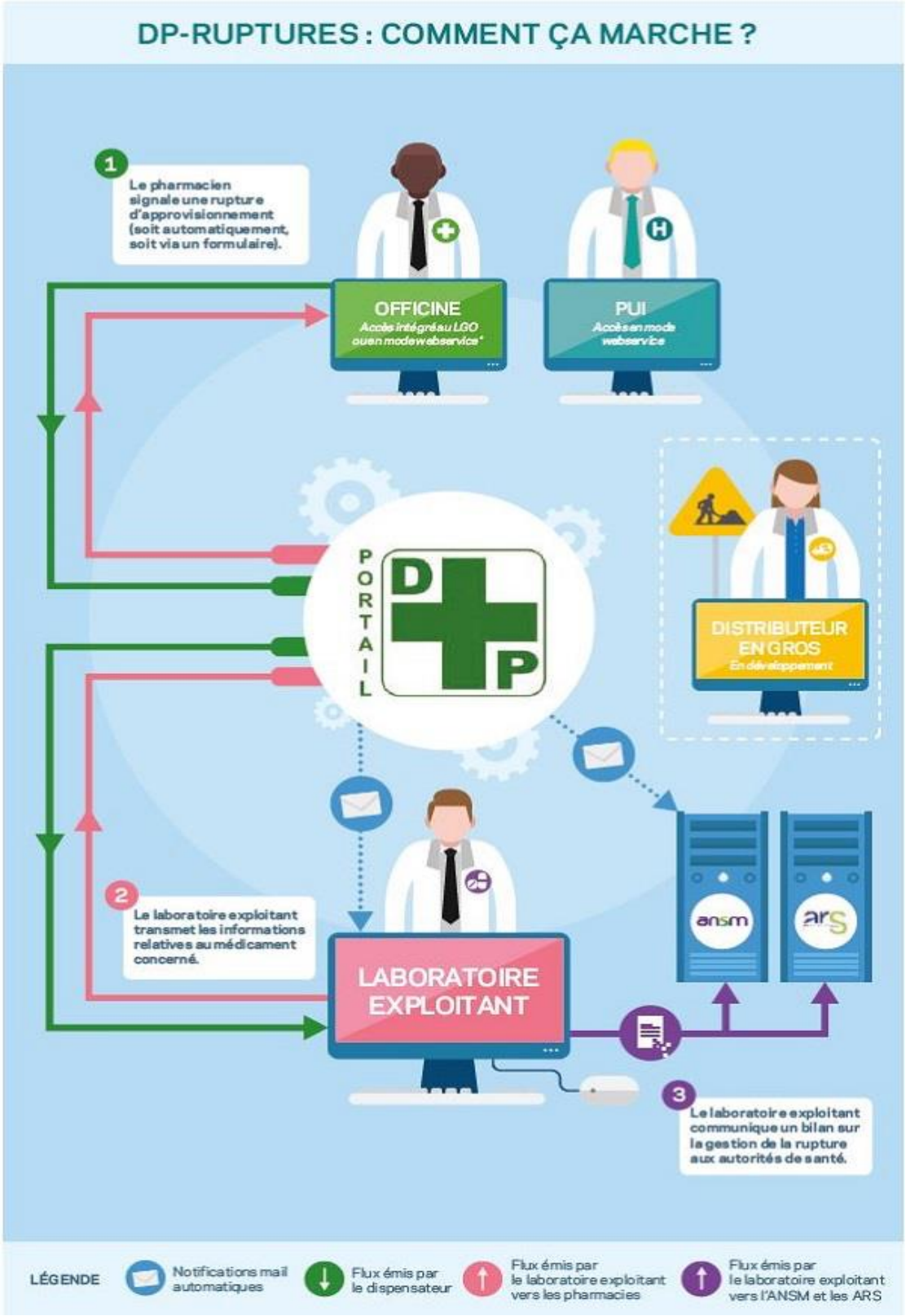

Figure 13 : Fonctionnement du DP-Ruptures – Source : Site internet Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (Juin 2016)

D) Transmettre les bilans des approvisionnements d'urgence effectués lors de ruptures

Les laboratoires exploitants s'appuient sur le guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM pour :

- adresser à l'Agence les bilans trimestriels des approvisionnements d'urgence et des déclarations effectués,
- et en parallèle informer trimestriellement les ARS compétentes au sein des territoires dans lesquels se situent les pharmaciens ayant fait l'objet de ces approvisionnements d'urgence.

En pratique, le laboratoire réalise un seul bilan trimestriel pour les déclarations à l'ANSM et aux ARS, selon les modalités ci-dessous.

Le bilan trimestriel distingue :

- les approvisionnements d'urgence et les déclarations associés à une rupture de de flux de médicament indispensable déjà déclarée à l'Agence via le formulaire dédié (fiche de rupture de stock ou de risque de rupture de stock).
  Pour cela, un fichier Excel à compléter par l'exploitant est disponible sur le site Internet de l'ANSM.
  Il doit être renseigné et nommé de la façon suivante :
  « DECLAREES_Nom de l'exploitant_N°TRIMESTRE_ANNEE »

- les approvisionnements d'urgence associés à une rupture de flux de médicament indispensable non déclarée à l'Agence.
  Ici aussi, un fichier Excel à compléter par l'exploitant est disponible sur le site internet de l'ANSM.
  Il doit être renseigné et nommé de la façon suivante :
  « NONDECLAREES_Nom de l'exploitant_N°TRIMESTRE_ANNEE »

Ces fichiers relatifs aux approvisionnements d'urgence et déclarations effectués contiennent les champs suivants :

- Exploitant ;
- Spécialité ;

- DCI ;
- Date de l'appel ;
- Pharmacie émettrice ;
- Département ;
- Région ;
- Grossiste-répartiteur principal de la pharmacie (oui/non) ;
- Causes (production/transport/distribution) ;
- Dépannage (oui/non) ;
- Date ;
- Quantité dépannée.

Ainsi, le bilan trimestriel détaille chronologiquement, pour chaque médicament, la date du signalement, la pharmacie émettrice, et si un dépannage d'urgence a été effectué, la date du dépannage, les quantités fournies et les destinataires.

De plus, le bilan trimestriel distingue l'origine de la rupture, c'est-à-dire si elle est liée :

- à des difficultés de production ;
- à des difficultés de distribution ;
- à des difficultés de transport.

Par ailleurs, une synthèse du bilan trimestriel est demandée à l'exploitant.
Celui-ci y répertorie et y explique les ruptures pour lesquelles l'indisponibilité transitoire du médicament a entraîné un problème de santé publique ou des difficultés importantes pour la prise en charge des patients.
Il fournit également une analyse qualitative et quantitative portant principalement sur la localisation, les causes des ruptures et les évaluations de tendance.
Cette synthèse doit être nommée de la façon suivante :
« SYNTHESE_Nom de l'exploitant_N°TRIMESTRE_ANNEE »

Les trois éléments mentionnés ci-dessus (fichiers Excel et synthèse) sont regroupés dans un fichier global nommé de la façon suivante : « BILAN_TRIMESTRIEL_Nom de l'exploitant_N°TRIMESTRE_ANNEE », et copié sur un CD-Rom portant les mentions suivantes :

- Bilans trimestriels – ruptures d'approvisionnement ;
- Nom de l'exploitant ;
- Numéro du trimestre (T1, T2, T3 ou T4) et année.

A noter que chaque trimestre, le CD-Rom doit comporter les données du trimestre écoulé, mais aussi celles précédemment transmises pour l'année en cours.

Enfin, le tout est envoyé :

- à l'ANSM, à l'adresse : DQFR – PGF (218) – 143/147 boulevard Anatole France – 93285 Saint-Denis Cedex ;
- aux ARS concernées, sous une forme leur permettant de trier les approvisionnements d'urgence relatifs à leurs territoires.

CHAPITRE 2 : ANALYSE DE L'IMPACT DES NOUVELLES DISPOSITIONS JURIDIQUES ET PERSPECTIVES POUR LE SECTEUR

Section 1 : Analyse du nouveau cadre législatif en termes de sécurisation de l'approvisionnement et évolutions en cours

A) Analyse critique du décret relatif à l'approvisionnement face aux contraintes du secteur

Le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2] a introduit pour la première fois dans les textes une définition des ruptures de flux de médicaments, en définissant les ruptures d'approvisionnement comme « *l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur […] de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient* ».

Comme nous l'avons évoqué précédemment, cette définition présente des limites, ce qui peut entraîner des difficultés. En effet, il est essentiel de bien définir les différents types de ruptures pour pouvoir mettre en place les mesures correctives adaptées.

Tout d'abord, si cette définition permet d'identifier les ruptures au moment de la délivrance par le pharmacien, elle ne permet pas de les différencier en fonction leur origine, qui peut être industrielle, logistique ou encore commerciale. L'origine des ruptures est pourtant importante, car elles ne peuvent pas toutes être gérées de manière unique. Les moyens à mettre en œuvre doivent être adaptés à leur typologie et n'impliquent pas forcément les mêmes acteurs.

De même, l'existence d'un délai de 72 heures que le pharmacien peut réduire apporte un caractère subjectif à cette définition et est susceptible de conduire à de mauvais signalements. En effet :

- un médicament peut être indisponible en pharmacie, bien que le laboratoire en ait suffisamment en stock ;
- un médicament peut être disponible en pharmacie, alors que le laboratoire est en rupture.

Par ailleurs, ce délai étant fixé pour un patient donné, il ne permet pas, lors du signalement, de différencier une indisponibilité ponctuelle d'une indisponibilité de longue durée.

De plus, la définition des ruptures d'approvisionnement proposée ne tient pas compte de l'intérêt thérapeutique des médicaments. Pourtant, les ruptures n'auront pas toutes le même impact pour les patients. Ainsi, il aurait été intéressant de définir des critères précis permettant de déterminer, pour chaque médicament, l'impact de son indisponibilité pour les patients (par exemple gravité de l'affection, perte de chance, existence d'alternatives, population cible, forme pharmaceutique,…). Ces critères auraient permis l'établissement d'une liste de médicaments indispensables à la prise en charge des patients, pour lesquels une rupture serait fortement préjudiciable, et donc prioritaires en termes de sécurisation de l'approvisionnement et/ou de mise en place de solutions alternatives.

Au-delà de cette définition, le décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a introduit de nombreuses mesures qui contribuent à la prévention et à la gestion des ruptures.

L'obligation pour l'exploitant d'assurer un approvisionnement approprié et continu des dispensateurs (responsabilité également ajoutée dans les missions du pharmacien responsable) renforce le rôle de l'exploitant dans le bon approvisionnement du marché. Néanmoins, dans de nombreuses situations de pénuries, l'exploitant n'a pas les moyens d'y répondre ou de mettre en place les mesures correctives nécessaires, d'autant plus s'il n'est ni titulaire, ni fabricant du médicament. Ces situations sont par exemple un problème de production, un défaut de qualité ou un retard de transport. Dans ces cas, l'exploitant, qui est uniquement en mesure de sécuriser les étapes du circuit qui sont sous sa responsabilité, subira la rupture au même titre que les autres acteurs de la chaîne.

La mise en place des centres d'appels d'urgence permanents est une bonne avancée lorsqu'il s'agit d'information et de communication. On peut pourtant se demander pourquoi le rôle de ces centres a été limité à la gestion des approvisionnements d'urgence. D'ailleurs, ces approvisionnements d'urgence n'ont pas été définis par le décret, ce qui leur confère un caractère subjectif.
En cas de rupture inattendue ou de longue durée, si l'exploitant n'a plus de stock, il ne pourra pas prendre en charge les approvisionnements d'urgence. Ainsi, il aurait été intéressant de

proposer une obligation de mise en place de stocks dédiés aux approvisionnements d'urgence (par l'exploitant ou un autre acteur), et de confier aux centres d'appels d'urgence permanents la responsabilité d'apporter une solution au cas par cas aux patients en cas d'urgence.

La mise en place des bilans trimestriels à adresser à l'ANSM et aux ARS a soulevé beaucoup de questions de la part des industriels. En effet, si l'on comprend l'intérêt de déclarer les risques de ruptures et les ruptures à l'ANSM, ainsi que d'informer l'Agence des approvisionnements d'urgence réalisés de façon à lui permettre de déterminer l'ampleur des ruptures et si des régions particulières sont concernées, on peut se demander si le format de ces bilans est adapté pour lui permettre de réaliser une analyse. A ce jour, aucun retour officiel de l'Agence n'a été publié par rapport à ces bilans.
De plus, pourquoi impliquer les ARS dans les déclarations trimestrielles des approvisionnements d'urgence. Les ARS n'ont, elles non plus, jamais communiqué par rapport à ces bilans, et la question de savoir si leurs formats sont adaptés se pose d'autant plus que dans le cas des ARS ils ne sont pas définis.

Les modifications des exigences réglementaires liées aux activités des grossistes-répartiteurs et la mise en place d'un système d'astreinte vont contribuer à une meilleure répartition géographique des distributeurs et à une meilleure continuité de la répartition le week-end et les jours fériés. On peut néanmoins regretter que ces mesures soient prises pour l'ensemble des produits existant en France, et donc sans tenir compte de leur caractère indispensable ou de leurs particularités. En effet, ces mesures viennent alourdir les obligations qui pèsent sur les grossistes-répartiteurs sans s'adapter à la diversification et aux spécificités des médicaments présents sur le marché français.

A l'image de l'obligation de déclaration des ruptures potentielles par les exploitants, et de l'obligation pour les pharmaciens de signaler les ruptures dont ils ont connaissance, qui devraient permettre de repérer les ruptures plus en amont, les mesures introduites par le décret on plus pour vocation de limiter le préjudice pour les patients lorsqu'une rupture est déclarée que d'éviter l'apparition des ruptures.

Une des principales difficultés rencontrées dans la gestion actuelle des ruptures est qu'elle porte sur le court terme. Face à une situation de pénurie, les acteurs du médicament agissent dans le but de permettre la remise à disposition du médicament chez le pharmacien le plus

rapidement possible, et si la rupture se prolonge, les pouvoirs publics prennent les mesures nécessaires afin de limiter les conséquences de la non-disponibilité du médicament pour le patient, en recherchant des solutions alternatives. Pourtant, comme l'a indiqué l'Académie Nationale de Pharmacie, si l'on veut véritablement agir sur les ruptures afin de limiter leur apparition et leurs conséquences sur la santé des patients, il convient de trouver des solutions à plus long terme. Ceci passe par l'identification précise des différentes causes de ruptures, ainsi que par la recherche de solutions collectives appropriées à chacune de celles-ci.

L'autre difficulté majeure est que de nombreuses causes de ruptures sont structurelles, et liées au contexte macro-économique.

La situation économique qui touche l'Europe depuis plusieurs années a entraîné des réductions de budgets dans l'ensemble des Etats membres, dont ceux des organismes d'assurance maladie. Par conséquent, les politiques de baisses de prix des médicaments se multiplient et le retour sur investissement des laboratoires est diminué.
Ces difficultés économiques, auxquelles sont confrontés les laboratoires, ont abouti à des phénomènes qui augmentent le risque de rupture pour le secteur :

- délocalisation de la production de substances actives, de produits finis et des opérations de conditionnement vers des pays qui n'ont pas les mêmes standards de qualité, ce qui amplifie le risque de défauts de qualité/de non-conformités observées par rapport aux GMP,
- politiques de rationalisation de la production : diminution des campagnes de production, flux tendus, abandon de certains médicaments peu rentables.

Outre les laboratoires, ces difficultés économiques pèsent sur l'ensemble du circuit de distribution des médicaments :

- grossistes-répartiteurs, qui ont de plus en plus de difficultés à jouer leur rôle tampon,
- officines, qui stockent de moins en moins,
- structures d'achats groupés, qui se concentrent de plus en plus, aboutissant à des niveaux de commandes susceptibles de déstabiliser le marché.

Pour faire face aux difficultés liées au contexte économique, il est nécessaire d'opérer des changements structurels profonds qui aideront à maintenir la viabilité économique de l'ensemble des acteurs du circuit du médicament, tout en leur permettant de répondre à leurs

responsabilités. Dans une société de plus en plus mondialisée, ces changements devront être réfléchis au niveau européen ou mondial.

En conclusion, les mesures récemment mises en place montrent l'implication des pouvoirs publics envers les ruptures de flux de médicaments, mais le fait que ce phénomène continue de s'accroître montre que des efforts supplémentaires restent à faire.
En effet, les mesures introduites par le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2] doivent être renforcées pour lutter efficacement contre les ruptures. Les différents types de ruptures doivent être bien définis, leurs causes doivent être analysées, les facteurs permettant d'identifier l'impact de l'indisponibilité d'un médicament pour les patients doivent être précisés, et de nouvelles actions doivent être mises en place pour faire face aux différentes causes de ruptures. En lieu et place d'une gestion globale, les ruptures doivent être gérées de manière cause-spécifique.

Devant certaines limites des mesures introduites par le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2], les pouvoirs publics ont souhaité aller plus loin dans la lutte contre les pénuries de médicaments, avec la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

B) *Evolutions récentes du cadre juridique : loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé*

Si le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain[2] a posé les jalons de la prévention des ruptures de flux de médicaments, il convenait d'aller plus loin et de consolider le dispositif.

En effet, les ruptures continuent de poser un problème de santé publique en France, et de nombreux acteurs du circuit du médicament ont critiqué le manque de lisibilité et la difficulté d'application de certaines mesures du décret.

Ainsi, l'article 151 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé[54], renforce les instruments à la disposition des pouvoirs publics pour faire face aux ruptures, ainsi que les obligations qui pèsent sur les différents acteurs de la chaîne, afin de lutter contre toutes les causes de ruptures et de garantir à tous les patients d'avoir accès à leur traitement.

Cet article introduit les principes suivants :

1) Définition de la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Le nouvel article L.5111-4 du CSP définit les *« médicaments d'intérêt thérapeutique majeur »* comme les *« médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie »*.

2) Publication de la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en situation de risque de rupture ou de rupture sur le site internet de l'ANSM (nouvel article L.5121-30 du CSP)

Le Directeur Général de l'ANSM fixe par décision et rend public sur son site internet, la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels un risque de rupture ou une

rupture a été mis en évidence ou été déclaré à l'Agence.

Cette décision et cette publication préciseront, le cas échéant :

- si ces médicaments pourront être vendus au public au détail par les PUI (article L.5126-4 du CSP complété),
- et si les officines pourront dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM pour pallier la rupture (nouvel article L.5121-33 du CSP).

3) Nouvelles obligations pour les titulaires d'AMM et exploitants

Afin d'assurer l'approvisionnement approprié et continu de marché national, c'est-à-dire de couvrir les besoins des patients en France, les titulaires d'AMM et exploitants prennent toutes les mesures nécessaires pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement. En cas de rupture, ils permettent également la mise à disposition aux pharmaciens d'officine, pharmaciens de PUI et pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs, des informations dont ils disposent (nouvel article L.5121-29 du CSP).

Par ailleurs, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (pour lesquels un risque de rupture ou une rupture présente un risque grave et immédiat pour les patients), les titulaires d'AMM et les exploitants élaborent et mettent en œuvre des plans de gestion des pénuries. L'objectif de ces plans est de prévenir et de pallier toute rupture. De plus, les titulaires d'AMM et les exploitants de ces médicaments déclarent à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels ils élaborent des plans de gestion des pénuries (nouvel article L.5121-31 du CSP).

Enfin, après avoir informé l'ANSM d'un risque de rupture ou d'une rupture relative à un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, l'exploitant met en œuvre, après accord de l'Agence, les mesures suivantes (nouvel article L.5121-32 du CSP) :

- solutions alternatives permettant de faire face au risque de rupture ou à la rupture, et mesures prévues dans le plan de gestions des pénuries correspondant ;
- mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé, mais aussi des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients.

4) Nouvelles contraintes pour les grossistes-répartiteurs

L'article L.5124-17-2 du CSP est complété afin d'y ajouter la participation des grossistes-répartiteurs *« à la prévention et à la gestion des ruptures de médicaments, au titre (de leurs) obligations de service public »*.

De plus, le nouvel article L.5124-17-3 du CSP vient encadrer les règles d'exportation applicables aux grossistes-répartiteurs. En effet, cet article précise que les grossistes-répartiteurs :

- ne peuvent vendre de médicaments en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation que lorsqu'ils ont rempli leurs obligations de service public ;
- ont l'interdiction de vendre en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels un risque de rupture ou une rupture a été mis en évidence ou a été déclaré à l'ANSM, et figure sur la liste publiée sur le site internet de l'Agence.

Le dispositif juridique de lutte contre les ruptures (points b et c) nécessitera plusieurs textes d'application :

- un décret en Conseil d'Etat définissant les caractéristiques des médicaments pour lesquels les entreprises doivent élaborer des plans de gestion des pénuries ;
- un arrêté du Ministre, pris après avis de l'ANSM, définissant les classes thérapeutiques auxquelles ces médicaments appartiennent ;
- une décision du Directeur Général de l'ANSM fixant la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels un risque de rupture ou une rupture a été mis en évidence ou a été déclaré à l'Agence.

Section 2 : Perspectives et évolution vers une réglementation européenne de l'approvisionnement en médicaments

A) Propositions de l'Académie Nationale de Pharmacie

Comme cela a été évoqué à la Première Partie, Chapitre 1, Section 2, A, l'Académie Nationale de Pharmacie a analysé l'ensemble des facteurs pouvant être à l'origine des ruptures de flux de médicaments.

Cette analyse lui a permis d'établir, en marge des évolutions du cadre juridique en cours, des recommandations qui permettraient, selon les différentes causes de ruptures possibles, de faire face aux problématiques identifiées, à court et à long terme, en France et en Europe.[41]

1) Pour les ruptures liées à une pénurie ou un abandon de la production de certaines substances actives

- Définir une liste des substances actives tombées dans le domaine public et dont la pénurie est susceptible d'entraîner un problème de santé publique, en s'intéressant prioritairement :
  - aux substances actives appartenant à des classes thérapeutiques telles que les antibiotiques, les antirétroviraux, les anticancéreux, les anesthésiques, les anticoagulants ou les immunoglobulines,
  - et aux substances actives indispensables aux traitements d'urgence, comme par exemple les antidotes ou les héparines.

- Définir avec la HAS et l'ANSM une liste des substances actives indispensables à la santé publique et devant faire l'objet d'une surveillance particulière, afin de pouvoir garantir leur disponibilité.

- Suite à la préparation de ces deux listes, réaliser avec les industriels de la chimie fine et les entreprises pharmaceutiques concernées, un inventaire des risques (analyse de risques) et des opportunités, afin de définir une politique de relocalisation à long terme, et en particulier pour les substances actives pour lesquelles un fabricant mondial unique a été identifié.

2) Pour les ruptures liées à un défaut de qualité des substances actives importées

- Mettre en place un répertoire européen partagé par les autorités réglementaires européennes, qui recenserait l'ensemble des sites de fabrication des substances actives utilisées en Europe, ainsi que les sites de contrôle.
  Ce répertoire indiquerait également pour chaque site, l'historique des événements survenus (ruptures et descriptions des causes, types d'inspections menées et autorités d'inspection, certificats obtenus).
  Une partie de ce répertoire serait accessible aux titulaires d'AMM européens, afin qu'ils puissent vérifier la crédibilité de leurs sources d'approvisionnement, et en particulier celles des substances actives tombées dans le domaine public.

- Etablir au niveau des autorités européennes, en lien avec les parties intéressées, des états périodiques des risques de pénuries et des besoins de relocalisation pour disposer de sources rapprochées, en identifiant les mesures économiques qui viabiliseraient ces relocalisations et en prenant en compte dans les estimations économiques le bilan énergétique complet en termes d'économie durable.

- Mettre en place une politique européenne de contrôle comparable à celle instaurée par la loi fédérale américaine « Generic Drug User Fee Act ».
  Entrée en application le 1er octobre 2012, cette loi impose aux fabricants de médicaments utilisant des substances actives tombées dans le domaine public :
  - de se déclarer pour importer ces substances, lorsqu'elles sont fabriquées dans un pays tiers,
  - et de payer une redevance annuelle d'un montant permettant à la Food and Drug Administration (FDA) de réaliser des inspections régulières de ces sites.

  En Europe, ceci permettrait aux autorités de contrôle (EMA et autorités compétentes nationales) de dégager les moyens suffisants pour que les corps d'inspection puissent aller contrôler les sites fabricants les substances actives importées en Europe, comme ils le font pour les sites installés en Europe.

- Faciliter les échanges d'informations relatives aux inspections menées dans les pays tiers producteurs de substances actives, et en particuliers celles effectuées par les pays de la zone ICH.

3) Pour les ruptures liées à l'abandon de certaines formes pharmaceutiques, faute de rentabilité suffisante

- Après qu'un projet d'arrêt de commercialisation ait été évalué par les autorités comme pouvant présenter un problème de santé publique, envisager la revalorisation du prix administré, ou si l'arrêt de commercialisation ne peut être évité, développer et rendre visible un système facilitant les transferts vers des acteurs industriels pour lesquels la rentabilité resterait possible.

- En l'absence de rentabilité, organiser en France, en dehors de toute considération économique, le transfert de la production vers un établissement pharmaceutique public, comme par exemple l'AGEPS.

4) Pour les ruptures liées à un défaut de qualité lors de la fabrication, ou à la politique menée en matière de fabrication (en particulier la fabrication de certaines formes de médicaments ou la gestion des stocks industriels)

- Promouvoir au niveau européen, pour les médicaments considérés sans alternative thérapeutique ou d'intérêt thérapeutique majeur, la soumission par les titulaires d'AMM d'une analyse de risques de leurs processus de fabrication, destinée à identifier leurs points faibles et à prévoir des solutions alternatives en termes de modalités de production ou de lieux de fabrication.

- Améliorer les procédures et les délais d'évaluation pour l'enregistrement rapide de nouveaux sites de fabrication.

- Garantir l'approvisionnement par la constitution de stocks de sécurité par les fabricants, notamment pour les médicaments considérés sans alternative thérapeutique ou d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels le processus de fabrication est long et complexe.

- Maintenir un volume de production suffisant pour les médicaments faisant l'objet de campagnes de production limitées dans l'année.

- Considérer de manière spécifique et attentive, la fabrication et la gestion des stocks de médicaments injectables.

5) Pour les ruptures liées au circuit de distribution

- En lieu et place des actuelles obligations de moyens auxquelles sont soumis les grossistes-répartiteurs, fixer des obligations de résultats selon les catégories de services à mettre en place par typologies de médicaments : médicaments froids nécessitant un circuit de distribution court et protégé, médicaments saisonniers, ou encore médicaments utilisés pour la prise en charge des pathologies rares et dont les patients sont très dispersés géographiquement.
  Ces obligations de résultats devraient être appliquées sans distinction à tous les opérateurs de distribution.

- Mener une réflexion sur l'utilité d'imposer aux grossistes-répartiteurs d'être propriétaires de tous leurs stocks, notamment si ceci est un frein à la sécurité de l'approvisionnement.

- Pour les médicaments sans équivalent thérapeutique, interdire l'exportation d'un certain stock nécessaire pour couvrir les besoins nationaux. Ce stock serait considéré comme préempté par les autorités et les payeurs, au bénéfice des patients.

6) Pour les ruptures liées au système d'AO publics

- Mener une réflexion au niveau des pouvoirs publics afin d'éviter l'apparition d'AO surdimensionnés et incompatibles avec les processus industriels, car ceux-ci peuvent entraîner la désorganisation du marché et donc des ruptures.

- Intégrer la sécurité d'approvisionnement dans les critères d'analyse des offres de marchés publics, par exemple en exigeant des candidats la description des moyens mis en œuvre pour réduire les risques de ruptures, et en tenir compte dans l'attribution des marchés.

- Promouvoir une proactivité des titulaires de marchés vis-à-vis des acheteurs hospitaliers, afin d'améliorer leur visibilité sur les risques de ruptures et les périodes de retour à la normale des livraisons.

- Prévoir la création d'une base de données ANSM facilement accessible et consultable par les acheteurs hospitaliers, selon des critères à définir par la profession, et comportant davantage d'informations que celles figurant actuellement sur le site public.
  De plus, faciliter au travers de cette base de données la mise en contact avec des exploitants, pour permettre de venir compenser rapidement la défaillance d'un titulaire de marché.

7) Pour les ruptures relatives à des médicaments particuliers (médicaments orphelins, pédiatriques, radiopharmaceutiques)

- Mener une réflexion par rapport à la prise en charge des pathologies orphelines nécessitant des substances actives de qualité pharmaceutique, et encourager la production nationale ou européenne de ces substances actives, même dans un marché limité comme celui-ci.

- Faciliter la mise à disposition de matières premières de qualité pharmaceutique aux PUI, afin qu'elles puissent réaliser les préparations hospitalières nécessaires au traitement des pathologies orphelines, notamment :
  - en encourageant les industriels à fournir les substances actives dont ils disposent,
  - ou en promouvant des structures publiques capables d'assurer leur fourniture.

- Faciliter l'accès aux données de qualité et de stabilité de ces substances actives pour les PUI, afin qu'elles puissent assurer la qualité des préparations hospitalières les incluant.

- Mener une réflexion avec les médecins nucléaires et radio-pharmaciens sur l'avenir de la production des radio-isotopes à visée médicale, au niveau national et européen.

8) Pour les ruptures liées à des tensions locales du marché

- Donner plus de visibilité aux numéros d'appels d'urgence des laboratoires exploitants,

pour assurer les dépannages d'urgence dès lors que le pharmacien d'officine s'est assuré de l'indisponibilité du médicament auprès de l'ensemble des grossistes-répartiteurs de son territoire.

- Prévoir la mise en place d'une plateforme d'échanges d'informations au sein de la répartition pharmaceutique, et y donner accès aux pharmaciens d'officine afin qu'ils puissent connaître les stocks de médicaments disponibles.

9) Pour les ruptures liées à un défaut de stock chez le fabricant

- Mettre en place des structures locales d'échanges médecins/pharmaciens/assurance maladie, pour faciliter l'information des médecins de ville et des pharmaciens.
  Ceci leur permettrait de partager les solutions alternatives les plus appropriées pour leurs patients, c'est-à-dire qui favoriseraient la poursuite des traitements dans des conditions optimales de qualité et sans occasionner de dépenses inutiles.

- Réfléchir à un modèle de dispensation similaire au modèle québécois, selon lequel le pharmacien d'officine peut adapter le traitement de son patient en cas de rupture.

- Mettre en place un système d'importation et de prise en charge qui permettrait au pharmacien d'officine de s'approvisionner directement en dehors du territoire national et d'assurer la dispensation des médicaments importés de façon exceptionnelle et transitoire, pour compenser une pénurie.

B) Mesures européennes : les débuts d'une gestion centralisée des ruptures en Europe

1) Contexte

Depuis ces dix dernières années, les ruptures de flux de médicaments de courte et de longue durée représentent un problème majeur en Europe, et ce phénomène ne cesse de s'accroître.

Les ruptures passées ont concerné l'ensemble des classes de médicaments, et notamment les chimiothérapies injectables, les anesthésiques, les produits de nutrition parentérale, les traitements enzymatiques de substitution et les produits radiopharmaceutiques.

Les ruptures de Fabrazyme® et de Cerezyme®, traitements enzymatiques de substitution respectivement utilisés pour la prise en charge de la maladie de Fabry et de la maladie de Gaucher, de même que celle du produit de chimiothérapie Caelyx®, sont de bons exemples de ruptures récentes de longue durée qui ont affecté l'ensemble de l'Union Européenne.

Une enquête de 2014 menée par l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)[55], ayant reçu plus de 600 réponses provenant de 36 pays, a révélé que pour 86 % des pharmaciens hospitaliers interrogés, les ruptures posent problème à l'hôpital et ne permettent pas d'apporter les meilleurs soins aux patients. En effet, 75,4 % des pharmaciens hospitaliers ayant répondu sont d'accord avec la phrase *« les ruptures dans mon hôpital ont un impact négatif sur la prise en charge des patients »*. De plus, 66 % des pharmaciens hospitaliers ont déclaré être confrontés de manière quotidienne ou hebdomadaire aux ruptures au sein de leur hôpital. Les substances concernées étaient principalement des anti-infectieux, des anticancéreux, des produits à visée cardiovasculaire et des produits d'anesthésie.

Selon l'EAHP, les pénuries de médicament sont particulièrement préoccupantes lorsqu'il s'agit de traitements dont l'interruption peut avoir des conséquences cliniques significativement négatives pour les patients. De plus, elles rendent plus difficiles les efforts mis en place afin des réduire les dépenses de santé, car les alternatives thérapeutiques des produits en ruptures sont souvent plus chères, voire moins efficaces.

Ainsi, l'EAHP a récemment appelé à améliorer les systèmes nationaux d'information, de vigilance et de suivi des ruptures, ainsi qu'à encourager le partage d'informations relatives aux ruptures entre agences réglementaires concernées.

L'EAHP a également demandé :

- au Heads of Medicines Agencies (HMA), de réfléchir aux actions européennes qu'il serait intéressant de mettre en place face au problème des ruptures, afin de développer une stratégie d'action commune ;
- à l'EMA, d'intervenir dans la mise en place de mesures pan-européennes ;
- et aux gouvernements, aux institutions européennes ainsi qu'aux acteurs du circuit du médicament, de mettre en place de mesures concrètes.

2) Progressive implication de l'Agence Européenne du Médicament dans la gestion des ruptures

En novembre 2012, l'EMA a publié une réflexion[56] relative aux incidents de santé publique pouvant apparaître suite à des ruptures de l'appareil de production, liées à des défauts de qualité ou à des non-conformités observées par rapport aux GMP.

L'EMA s'est principalement intéressée à ces types de ruptures, car elles sont fréquentes et ont pu occasionner des problèmes de santé publique en Europe. De plus, si des non-conformités observées par rapport aux GMP ou à l'AMM peuvent être préjudiciables pour les patients, il existe des situations où le retrait du produit ou sa non-libération peuvent être encore plus préjudiciables que son maintien sur le marché.

La réflexion de l'EMA s'est consacrée à tirer les leçons des précédentes crises liées aux ruptures de médicaments que l'Agence a eu à gérer. Elle a concerné des médicaments pour lesquels des besoins de coordination et de mise en place d'actions de réduction des risques à l'échelle européenne ont été identifiés. Ainsi, elle présente des solutions à court et à moyen terme qui permettraient aux autorités réglementaires européennes de prévenir, de limiter et de gérer les ruptures relatives à des médicaments « critiques ».

Suite à cette réflexion, un plan d'action (2012-2015)[57] reprenant ces solutions a été mis en place afin de :

- coordonner la gestion des ruptures au niveau européen ;
- développer des mesures de minimisation des risques ;
- diminuer l'impact des ruptures pour les patients ;

- améliorer la communication à travers le réseau des agences réglementaires européennes.

Enfin, un atelier organisé par l'EMA en octobre 2013 a conduit à la création d'un groupe de travail composé d'industriels, dont l'objectif était de proposer des solutions permettant de faire face aux principales causes de ruptures liées à des problèmes de production ou de qualité.

L'ensemble de ces travaux a permis à l'Agence Européenne de développer des documents visant à soutenir les agences réglementaires européennes dans leur gestion des ruptures liées à des défauts de qualité/à des non-conformités observées par rapport aux GMP :

- **Critères de classification des médicaments « critiques »**[58]

Avec ce document, l'EMA propose des critères permettant d'harmoniser la classification des médicaments en tant que « critiques ».

Selon l'Agence Européenne, cette classification doit être réalisée :

- par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) pour les médicaments autorisés par procédure centralisée,
- ou par les Etats membres concernés pour les autres médicaments.

Les critères retenus sont :

- Usage thérapeutique du médicament (critères d'inclusion)
    - Pathologies mettant en jeu le pronostic vital des patients, pathologies évolutives, médicaments essentiels au maintien de l'état de santé des patients ;
    - Situations d'urgence, pathologies chroniques/médicaments permettant de stabiliser l'état des patients, pathologies pouvant conduire à des décès et pour lesquelles il a été démontré que les médicaments avaient un effet sur leur progression ou sur la survie des patients.

- Existence d'alternatives (critères d'exclusion)
    - Site(s) de production alternatif(s) pour le même médicament (capacités de production suffisantes, délais de changement de fabricant compatibles) ;

- Autres dosages ou formulations du même médicament (convenant à la population cible) ;
- Possibilités de modification de la posologie (diminution ou interruption de traitement momentanée) ou de limitation de la délivrance aux patients les plus risqués (selon la durée attendue de la rupture) ;
- Génériques (disponibles et en quantité suffisante) ;
- Autres médicaments de la même classe thérapeutique ou d'une classe thérapeutique différente (selon leurs effets indésirables et contre-indications).

- **Indicateurs de risque pour les ruptures liées à des problèmes de production ou de qualité**[59]

Ce formulaire présente, pour les médicaments enregistrés en procédure centralisée, les informations suivantes :

- identification du produit ;
- évaluation des facteurs de risques au niveau de la chaîne d'approvisionnement ;
- présence/absence de 11 indicateurs de risque ;
- recommandations, le cas échéant, concernant les points qui devront être couverts lors de la prochaine inspection GMP.

- **Ressources permettant l'élaboration de recommandations thérapeutiques lors de ruptures**[60]

Ce document recense les sources d'information qui peuvent être utilisées pour l'élaboration de recommandations cliniques lors de ruptures, telles que changement de posologie, de formulation, de dosage, de voie d'administration, gestion des différences de rapport bénéfice/risque liées au changement de posologie, erreurs médicamenteuses potentielles, conditions d'administration particulières, différences cliniques liées à l'âge ou au sexe du patient, mesures de minimisation des risques spécifiques, utilisation hors-AMM, identification d'alternatives thérapeutiques temporaires, comparaison des recommandations nationales et communautaires, nécessité de mise en place de mesures à court ou à long terme.

Les ressources proposées sont :

- Informations spécifiques en lien avec la rupture
    - Rapports d'inspections GMP identifiant ou évaluant une rupture, conclusions d'inspections GMP et évaluation réglementaire, rapports de défauts qualité et évaluation, rapports de problèmes de production et évaluation.

- Dossier d'AMM et procédures post-AMM
    - Documentation qualité (propriétés physico-chimiques, possibilité de réaliser des préparations, description de la chaîne de fabrication) ;
    - Documentation préclinique et clinique (données précliniques, rapports d'études cliniques, Plan de Gestion des Risques (PGR), Periodic Safety Update Reports (PSURs), rapports d'inspections de pharmacovigilance).

- Informations du titulaire de l'AMM du médicament en rupture
    - Disponibilité d'autres dosages ou d'autres formes pharmaceutiques, évaluation du risque relatif à l'utilisation du médicament présentant un défaut de qualité/une non-conformité par rapport aux GMP, stocks restants disponibles, plan de répartition des stocks restants en Europe et dans le monde, suivi régulier des stocks disponibles, suivi des actions mises en place pour faire face à la rupture, date de retour à la normale prévue, évaluation du risque patients relatif aux alternatives thérapeutiques, informations précliniques et cliniques pertinentes (données non publiées, études en cours, expérience relative aux ruptures passées, aux changements de posologie, plan de contingentement…).

- Informations du titulaire de l'AMM de l'alternative thérapeutique
    - Données cliniques comparatives entre l'alternative et le médicament en rupture, stocks disponibles de l'alternative, possibilité d'absorber l'accroissement de la demande.

- Experts externes et autres sources d'information
    - Spécialistes cliniques et experts de l'aire thérapeutique concernée, sociétés savantes, associations de patients, répartition des parts de marché, bases de données nationales relatives à l'utilisation des médicaments.

- **<u>Points à considérer lors de l'évaluation d'une rupture liée à un défaut de qualité ou à une non-conformité observée par rapport aux GMP</u>**[61]

Il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation détaillant les points devant être évalués par un groupe transversal d'experts clinique/qualité/pharmacovigilance, lors de ruptures relatives à des médicaments autorisés par procédure centralisée, sur la base des informations préliminaires/de suivi fournies par le titulaire de l'AMM.

Ce modèle de rapport présente les points suivants :

- Résumé de la situation ayant conduit à la rupture ;
- Informations relatives à la qualité, cliniques et de pharmacovigilance ;
- Evaluation du rapport bénéfice/risque relatif aux informations qualité, cliniques et de pharmacovigilance (inclut notamment la classification du médicament en tant que « critique » ou « non critique ») ;
- Recommandations relatives aux actions nécessaires ;
- Mesures de communication nécessaires ;
- Liste des questions adressées au titulaire de l'AMM afin d'obtenir les informations nécessaires à l'évaluation de la rupture ;
- Suivi de l'évaluation (des réponses aux questions adressées au titulaire de l'AMM) ;
- Annexes (critères de classification des médicaments critiques, ressources permettant l'élaboration de recommandations thérapeutiques lors de ruptures, propositions relatives à la communication liée aux ruptures et aux rappels de médicaments).

- **<u>Rapport de fin de rupture liée à un défaut de qualité ou à une non-conformité observée par rapport aux GMP</u>**[62]

Il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation de fin de rupture.

Ce modèle de rapport présente les points suivants :

- Introduction (description du problème) ;
- Informations relatives à la qualité, informations cliniques, informations de pharmacovigilance ;
- Conclusions (concernant la rupture et les mesures mises en place) ;
- Recommandations (mesures complémentaires, de suivi,…).

- **<u>Arbre décisionnel relatif au passage d'une gestion nationale à une gestion européenne des ruptures</u>**[63]

Dans certains cas de ruptures, il est nécessaire d'élever la discussion au niveau européen, afin de faire face à un problème de santé publique et/ou de mettre en place un système harmonisé de gestion.

A la demande du HMA, l'EMA a développé un arbre décisionnel permettant aux autorités de santé nationales de décider si une gestion européenne des ruptures est nécessaire.

Selon cet arbre décisionnel :

- <u>Pas de discussion au niveau européenne nécessaire si</u>
    - La rupture est limitée à un Etat membre ;
    - La durée de la rupture est limitée et n'est pas considérée comme pertinente du point de vue clinique.

- <u>Discussion au niveau européen nécessaire si</u>
    - Le médicament est considéré « critique » dans un Etat membre et il apparaît que la rupture impliquera plus d'un Etat membre ;
    - La décision de maintenir sur le marché un médicament ayant un défaut suspecté peut avoir des implications en termes de sécurité, et un avis de l'Union sur les mesures de minimisation des risques qui doivent être prises est nécessaire ;
    - Le médicament est considéré « non critique » mais le problème constaté est lié à un défaut de qualité ou à une non-conformité observée par rapport aux GMP critique, qui peut concerner d'autres produits présents sur le marché européen ;
    - Le médicament est considéré « non critique » mais son indisponibilité peut avoir un impact en termes de santé publique.

Lorsqu'une discussion au niveau européen est nécessaire :

- les médicaments enregistrés en procédure centralisée, ou enregistrés à la fois en procédure centralisée et en procédure nationale (y compris Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) et Procédure Décentralisée (DCP)), seront évalués par le CHMP ;
- les produits enregistrés en procédure nationale (y compris MRP et DCP) uniquement,

seront évalués par le Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh), pour une réponse harmonisée au niveau européen.

Dans les deux cas, le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sera consulté si nécessaire.

- **Propositions relatives à la communication liée aux ruptures et aux rappels de médicaments**[64]

Au-delà des mesures proposées afin d'assurer la disponibilité continue des médicaments, une communication en temps réel entre l'ensemble des parties prenantes (réseau des agences réglementaires européennes, partenaires internationaux, professionnels de santé, patients et grand public) est un facteur essentiel de minimisation de l'impact des ruptures.

En effet, face au manque d'informations claires et compréhensives, l'EMA a proposé de communiquer de façon plus précise, en suivant des critères de communication bien définis. L'Agence Européenne a ainsi développé de nouveaux outils de communication plus flexibles, pour s'assurer que tout le monde puisse disposer d'une information à jour et facile d'accès.

- Création d'un catalogue public des médicaments ayant été en rupture et évalués par l'EMA

L'EMA publie et met à jour sur son site internet, un catalogue des ruptures potentielles, en cours ou résolues :

- qui concernent ou qui sont à même de concerner plus d'un Etat membre ;
- qui ont été évaluées par le PRAC et le CHMP/CMDh ;
- et pour lesquelles des recommandations ont été formulées aux professionnels de santé, par l'intermédiaire d'un courrier d'information commun européen (core DHPC).

Ainsi, l'information présente dans ce catalogue ne reflète pas l'ensemble des ruptures survenant au sein de l'Union Européenne, et elle doit être considérée comme complémentaire aux informations fournies au niveau national. Néanmoins, pour les ruptures concernées, ce catalogue recense aussi les informations additionnelles rendues disponibles par les agences de santé nationales concernant la situation au niveau local.

Modèle de fiche rupture publiée sur le site internet de l'EMA :

	Medicine (INN) **Strength(s) and formulation(s)**
Indication	
Reason for shortage	< Information issued previously by the EMA on the supply situation for X can be found here>
Member States affected* * This information is accurate at time of last update and may change. For accurate information about the status of a medicine shortage in a particular member state the national competent authority should be contacted.	
Information to HCPs (based on core DHPC)	*High level (to allow for differences in Member States)* *As appropriate include the following statement: 'additional advice may be available from the national competent authority'*
Information to patients (based on core DHPC).	*As above*
Status (potential/ ongoing/ resolved)	*Include information on duration of shortage or expected date of resolution if available*
Date of last update	**Optional**

Ce catalogue remplace les communiqués de presse et questions/réponses publiés par l'EMA en cas de rupture. Néanmoins, l'Agence Européenne maintiendra ce type de communications :

- pour les ruptures ayant conduit à un problème de sécurité qu'elle a évalué ;
- lorsqu'une rupture est susceptible d'entraîner un problème de santé publique au niveau communautaire.

- Rationalisation de la préparation et de la validation des DHPC relatives aux ruptures par le CHMP

Ces dernières années, la diffusion de DHPC a souvent présenté des difficultés car les ruptures concernant plusieurs Etats membres sont souvent complexes, et un courrier unique peut difficilement répondre à l'ensemble des spécificités nationales. Ainsi, dans certaines situations, le CHMP a accepté la diffusion de deux DHPC, mais cela n'a pas été satisfaisant.

Le Comité a donc décidé qu'il validerait un message européen commun (core DHPC), et que celui-ci pourrait être complété par des paragraphes optionnels permettant de faire face aux

particularités nationales (par exemple par rapport à la disponibilité ou au choix des alternatives thérapeutiques).

Enfin, une réunion des parties prenantes, organisée le 9 octobre 2015, a permis l'analyse des progrès réalisés depuis l'atelier de 2013. Au cours de cette réunion, ont été discutés :

- les moyens permettant d'évaluer l'impact des mesures prises pour prévenir les ruptures ;
- la nécessité de nouvelles mesures, et donc se mettre d'accord sur les prochaines étapes ;
- les problèmes relatifs à la communication liée aux ruptures, y compris la communication entre industriels et autorités réglementaires, à travers le circuit de distribution et envers le public.

En conclusion, le contrôle et la supervision des marchés nationaux sont sous la responsabilité des agences de santé nationales, mais les Etats membres ont des difficultés à agir au niveau local lorsqu'ils se retrouvent face à une crise pan-européenne. Et si aujourd'hui la plupart des ruptures sont encore gérées au niveau local par les agences de santé nationales, le rôle de l'EMA s'est accru lorsque les ruptures peuvent entraîner un problème de santé publique à l'échelle européenne ou concernent plusieurs Etats membres.

Conclusion

Devant la multiplication des pénuries de médicaments, les pouvoirs publics, les instances représentatives du secteur et ses principaux acteurs se sont mobilisés depuis 2011 en France, afin de faire face au phénomène et de limiter son impact pour les patients.

Si différentes mesures ont progressivement été mises en place depuis 2002, c'est avec la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et son décret d'application n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, que la lutte contre les pénuries de médicaments a pris un vrai tournant.

Ces apports juridiques ont notamment permis de définir les ruptures d'approvisionnement, et d'introduire des mesures, applicables à l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement, pour limiter leur survenue et leur impact.

Rapidement, face à la complexité du phénomène, aux différentes origines des ruptures, et à la multiplicité des acteurs, il est apparu nécessaire d'aller plus loin.

Avec la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, le législateur a cette fois-ci voulu inciter les acteurs à mettre en place des mesures visant à agir en amont afin de limiter la survenue des ruptures.

Ces nouvelles mesures, en attente d'un décret d'application, devraient permettre de franchir une étape de plus dans la lutte contre les pénuries de médicaments. En effet, elles contribuent à répondre aux attentes de l'ensemble des acteurs du secteur qui souhaitaient une définition commune des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, et les mesures telles que la mise en place de plans de gestion des pénuries ou la limitation des exportations sont une réponse à certaines causes de ruptures majeures.

La sécurisation de l'approvisionnement en médicaments va très certainement nécessiter de nouveaux remaniements législatifs qui permettront de consolider le dispositif en place. En

effet, celui-ci semble présenter certaines faiblesses, mais ces premières avancées majeures constituent déjà un grand pas et ont notamment permis une prise de conscience collective concernant les ruptures.

Tout l'enjeu sera d'observer comment ces mesures vont être mises en œuvre, comment les acteurs de la chaîne vont s'y adapter, et s'ils auront les moyens d'y répondre.

Il sera également nécessaire d'analyser l'impact de ces mesures sur la diminution du nombre de ruptures d'approvisionnement et sur la limitation de leur préjudice pour les patients.

Par ailleurs, avec l'apparition progressive d'une gestion centralisée des ruptures au niveau européen, il sera intéressant d'observer comment ce système va s'articuler, entre les échelons national et européen. En effet, la santé des populations reste à ce jour un sujet d'intérêt relevant principalement des politiques de santé publique des Etats.

Enfin, il sera essentiel que les pouvoirs publics continuent à réfléchir à des solutions sur le long terme qui permettront d'agir concrètement et efficacement contre les ruptures liées à l'appareil de production. Pour cela, il sera primordial de donner aux industriels les moyens de sécuriser leur production. Ceci passera par des changements structurels majeurs, et devra être soutenu par une volonté politique profonde de soutenir les industries de santé et de relocaliser la production des médicaments.

Bien sûr, ces changements devront intégrer les prochaines évolutions attendues pour le médicament, comme par exemple l'apparition de médicaments de plus en plus complexes à fabriquer et coûteux.

Le défi lancé aux autorités de santé et aux acteurs de la chaîne du médicament, dans un environnement complexe et évolutif, est de contribuer à la mission essentielle de tout système de santé : *« garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible »* (article L.1110-1 du CSP).

Bibliographie

[1] Dictionnaire Larousse – « Rupture de stock »

[2] Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, publié au Journal Officiel de la République Française du 30 septembre 2012

[3] Ordre National des Pharmaciens – Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures – http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures, consulté le 07/06/2016

[4]ANSM – Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM – 12 mars 2015 – http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf, consulté le 07/06/2016

[5] Article L.4211-1 du Code de la Santé Publique

[6] Article L.5124-1 du Code de la Santé Publique

[7] Article L.5124-3 du Code de la Santé Publique

[8] Article L.5121-5 du Code de la Santé Publique

[9] Article L.5124-2 du Code de la Santé Publique

[10] Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes – Circuit de distribution du médicament en France – http://www.sante.gouv.fr/circuit-de-distribution-du-medicament-en-france.html, consulté le 05/04/2015

[11] Article L.5138-1 du Code de la Santé Publique

[12] Article R.5124-2 du Code de la Santé Publique

[13] Article L.5138-3 du Code de la Santé Publique

[14] Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes – Circuit du médicament – Etablissements pharmaceutiques et autres acteurs – http://www.sante.gouv.fr/circuit-du-medicament-etablissements-pharmaceutiques-et-autres-acteurs.html, consulté le 05/04/2015

[15] Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) - http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:52015XC0321(02), consulté le 10/11/2015

[16] Organisation Mondiale de la Santé – Portail d'information – Médicaments essentiels et produits de santé – http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh1814f/8.1.10.html, consulté le 05/04/2015

[17] ANSM – L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision – http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0, consulté le 05/04/2015

[18] Article L.5311-1 du Code de la Santé Publique

[19] Article L.5121-9 du Code de la Santé Publique

[20] Article L.5312-4-3 du Code de la Santé Publique

[21] Article L.5312-1 du Code de la Santé Publique

[22] Article L.5312-4-1 du Code de la Santé Publique

[23] Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes – Circuit du médicament – Pharmaciens – http://www.sante.gouv.fr/circuit-du-medicament-pharmaciens.html, consulté le 05/04/2015

[24] Article L.5125-1 du Code de la Santé Publique

[25] Article L.5125-34 du Code de la Santé Publique

[26] Article L.5125-35 du Code de la Santé Publique

[27] Article L.5125-33 du Code de la Santé Publique

[28] Article R.5124-59 du Code de la Santé Publique

[29] Article L.5126-1 du Code de la Santé Publique

[30] Article L.5126-4 du Code de la Santé Publique

[31] Article R.5126-103 du Code de la Santé Publique

[32] Article R.5126-102 du Code de la Santé Publique

[33] Médicament : que disent aujourd'hui les Français ? – 4ème Observatoire sociétal du médicament réalisé par Ipsos pour le Leem – Conférence de presse du 10 avril 2014 – http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/ipsos-leem-observatoire_societal_2014-resultats_detailles_avril_2014.pdf, consulté le 15/11/2015

[34] Observatoire sociétal du médicament 2015 – 5ème vague d'étude menée par Ipsos pour le Leem sur le rapport des Français aux médicaments – http://www.leem.org/sites/default/files/Observatoire-soci%C3%A9tal-du-M%C3%A9dicament2015.pdf, consulté le 15/11/2015

[35] Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique

[36] ANSM – Questions/Réponses – Médicament génériques : lever l'opacité – décembre 2012 – http://ansm.sante.fr

[37] EMA – CHMP – Guideline on the investigation of bioequivalence – CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 – 20/01/2010 – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, consulté le 15/11/2015

[38] Article L.5121-1-5°-a du Code de la Santé Publique

[39] European Medicines Agency – Generic/hybrid applications : questions 1 to 10 – http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000032.jsp&mid=WC0b01ac058002708e, consulté le 25/10/2015

[40] Le Quotidien du Pharmacien – N°3074 – Jeudi 6 mars 204 – http://www.lequotidiendupharmacien.fr

[41] Académie Nationale de Pharmacie – Recommandations – « Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement » – http://acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf, consulté le 05/04/2015

[42] Intervention de Jean Marimbert, Directeur Général de l'AFSSAPS – Ouverture des Ateliers Nationaux de la Qualité – Tours, 20 janvier 2011

[43] Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés, publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne du 01/07/2011

[44] European Commission – Medicinal products for human use – Quality of medicines and Good Manufacturing Practices (GMP) – http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index_en.htm#ias/, consulté le 15/07/2015

[45] LEEM – Atelier d'information presse – Ruptures de stock et d'approvisionnement – Mardi 20 mai 2014 - http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

[46] IGAS – Enquête sur le Mediator® – 15 janvier 2011 – http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028.pdf, consulté le 20/11/2015

[47] Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, publiée au Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 2011

[48] Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et amendements

[49] ANSM – Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM dans le cadre du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain – http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Guide-a-destination-des-exploitants-pour-l-elaboration-des-bilans-trimestriels-a-transmettre-a-l-ANSM-dans-le-cadre-du-decret-n-2012-1096-du-28-septembre-2012-relatif-a-l-approvisionnement-en-medicaments-a-usage-humain, consulté le 06/12/2015

[50] ANSM – Formulaire de déclaration de rupture d'approvisionnement ou de risque de rupture d'approvisionnement de médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique – http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments, consulté le 06/12/2015

[51] LEEM – Le système qualité de l'exploitant – Version actualisée du 10 décembre 2014

[52] Ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements, publiée au Journal Officiel de la République Française du 20/12/2013

[53] Décret n°2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières, publié au Journal Officiel de la République Française du 31/01/2014

[54] Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, publiée au Journal Officiel de la République Française du 27 janvier 2016

[55] EAHP – Medicine Shortages – http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages, consulté le 08/12/2015

[56] EMA – Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems – EMA/590745/2012 – 22 novembre 2012

[57] EMA – Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice compliance problems – Implementation plan 2012-2015 – EMA/708575/2012 – 23 novembre 2012

[58] EMA – Criteria for classification of critical medicinal products – EMA/314762/2013 – 3 septembre 2013

[59] EMA – Risk indicators for Shortages (Manufacturing and Quality) – EMA/314804/2013 – 2014

[60] EMA – Resources for issuing treatment recommendation during shortages of medicinal products – EMA/310484/2013 – 21 mai 2013

[61] EMA – Points to consider for the overall assessment of a supply shortage of a medicinal product due to GMP Non-compliance/quality defects – EMA/352178/2013 – 2 septembre 2013

[62] EMA – Closing report on assessment of a supply shortage of a medicinal product due to manufacturing and quality problems – EMA/443443/2013 – 19 décembre 2013

[63]EMA – Decision tree on escalation from national to European level – EMA/314722/2013 – 3 septembre 2013

[64] EMA – Proposal for communication on medicinal product supply shortages and recalls of medicines – EMA/531390/2012 – 10 octobre 2013

TITRE

L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants.

RESUME

Les pénuries de médicaments sont un problème majeur auquel est confrontée l'industrie pharmaceutique. Leur nombre a été multiplié par 10 en France, entre 2007 et 2014.
Si les ruptures ont un impact sur l'ensemble des acteurs du circuit du médicament, la gravité de la pathologie, l'intérêt thérapeutique du médicament, l'existence d'alternatives thérapeutiques, ou encore la durée de l'indisponibilité vont conditionner leur impact pour les patients.
Les indisponibilités de médicaments sont un sujet d'intérêt public auquel se sont beaucoup consacrés les pouvoirs publics, les organisations représentatives ou encore les acteurs du secteur. Largement liées à l'évolution de l'économie mondiale, elles ont des origines variées et sont souvent plurifactorielles : abandon de la production de certaines substances actives ou formes pharmaceutiques, problèmes liés à la production ou au circuit de distribution, défauts de qualité, capacités de production insuffisantes, externalisation des sites fabricants…
Face à ce phénomène, une prise de conscience collective a eu lieu en France, et depuis 2011, le cadre juridique lié à l'approvisionnement en médicaments a largement évolué. La loi de santé de 2011 et son décret d'application relatif à l'approvisionnement, puis plus récemment la loi de 2016 de modernisation de notre système de santé, dont un décret d'application est attendu, sont venues ajouter de nouvelles responsabilités aux acteurs du secteur. Ceux-ci, et notamment les laboratoires pharmaceutiques exploitants, ont dû s'adapter à ces nouvelles contraintes, et s'organiser afin de se doter d'un système de prévention et de gestion des ruptures.
Afin de faire face efficacement aux pénuries de médicaments et à leurs conséquences, il sera nécessaire d'aller plus loin en prévoyant des mesures axées sur le long terme. Celles-ci impliqueront une volonté politique profonde de mettre en place des changements structurels majeurs visant à soutenir le secteur pharmaceutique.

DISCIPLINE

Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE.

MOTS-CLES

Médicament, rupture, stock, approvisionnement, pénurie, indisponibilité, laboratoire, exploitant.

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutique
Université de Bordeaux – U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo-Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX

université de BORDEAUX

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.