



HAL
open science

Les ruptures d'approvisionnement en pharmacie d'officine : état des lieux et axes d'amélioration

Paul Corbeau

► **To cite this version:**

Paul Corbeau. Les ruptures d'approvisionnement en pharmacie d'officine : état des lieux et axes d'amélioration. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03249863

HAL Id: dumas-03249863

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03249863v1>

Submitted on 4 Jun 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Paul CORBEAU

**Les ruptures
d'approvisionnement
en pharmacie
d'officine : état des
lieux et axes
d'amélioration**

**Thèse soutenue à Rennes
le 06 juillet 2020**

devant le jury composé de :

Giulio GAMBAROTA

Professeur des Universités à Faculté des
Sciences Pharmaceutiques et biologiques,
Rennes 1/ Président du jury

Thierry MENS

Docteur en pharmacie, Pharmacie de
Recouvrance, Brest/ Directeur de thèse

Laure HAMELIN

Docteur en pharmacie, Pharmacie de Wesport,
Plougastel / *examineur*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Paul CORBEAU

**Les ruptures
d'approvisionnement
en pharmacie
d'officine : état des
lieux et axes
d'amélioration**

**Thèse soutenue à Rennes
le 06 juillet 2020**

devant le jury composé de :

Giulio GAMBAROTA

Professeur des Universités à Faculté des
Sciences Pharmaceutiques et biologiques,
Rennes 1/ Président du jury

Thierry MENS

Docteur en pharmacie, Pharmacie de
Recouvrance, Brest/ Directeur de thèse

Laure HAMELIN

Docteur en pharmacie, Pharmacie de Wesport,
Plougastel / *examineur*

ANNEE 2019-2020

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	

DELANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LEUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOVIN- GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
(AHU)**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

1 TABLE DES MATIERES

1	TABLE DES MATIERES	5
2	TABLE DES FIGURES	8
3	LISTE DES ABREVIATIONS	9
4	REMERCIEMENTS.....	11
5	INTRODUCTION.....	14
6	PARTIE 1. LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT, DEFINITIONS ET PRESENTATION.....	16
6.1	LE MEDICAMENT : DEFINITION.....	16
6.2	LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT : DE SA PRODUCTION A SA DISPENSATION.....	16
6.2.1	La production	17
6.2.2	La Distribution	22
6.2.3	La dispensation en pharmacie d'officine.....	27
7	PARTIE 2. LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS : DEFINITIONS ET CAUSES.....	30
7.1	DEFINITIONS	30
7.1.1	Rupture de stock :.....	30
7.1.2	Rupture d'approvisionnement :	30
7.2	L'AMPLEUR DES RUPTURES OU TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN FRANCE : UN PHENOMENE GLOBAL ET DE PLUS EN PLUS IMPORTANT CES DERNIERES ANNEES.	31
7.2.1	Une augmentation des signalements de rupture de médicaments essentiels....	31
7.2.2	Une augmentation des signalements de rupture en officine pour les médicaments d'usage quotidien : Données quantitatives et qualitatives du Portail DP-ruptures en avril 2020 :.....	33
7.3	LES CAUSES DES PENURIES DE MEDICAMENT.....	37
7.3.1	Les ruptures de médicaments liées à la chaîne de production.....	37
7.3.2	Les ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution.....	46
7.3.3	Synthèse : La chaîne de fabrication et de distribution du médicament et les points de fragilité associés :	51
7.3.4	Synthèse : 4 grandes causes de ruptures	53
8	PARTIE 3. LES REPERCUSSIONS DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT	56
8.1	DES CONSEQUENCES DIFFERENTES SELON LA NATURE DES MEDICAMENTS	56
8.1.1	Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	56
8.1.2	Un risque hiérarchisé face aux ruptures de production	56
8.2	LES CONSEQUENCES POUR LES PATIENTS	57
8.2.1	Les effets d'absence de prise du traitement	58
8.2.2	Les effets de substitution	59
8.2.3	Une qualité de vie dégradée	60

8.2.4	Des pertes de chance thérapeutiques	61
8.2.5	Le cas des vaccins : la question de la couverture vaccinale	63
8.2.6	Des alternatives thérapeutiques qui peuvent être source de confusion ou d'erreurs	63
8.3	LES CONSEQUENCES FINANCIERES.....	64
8.3.1	Pour l'assurance maladie :.....	64
8.3.2	Pour les laboratoires :	65
8.3.3	Pour les officines :	65
9	PARTIE 4. LA LUTTE CONTRE LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT	67
9.1	HISTORIQUE DES PRINCIPALES MESURES REGLEMENTAIRES MISES EN PLACE EN FRANCE	67
9.1.1	Les mesures pionnières : de 2001 à 2012.....	67
9.1.2	En 2016, un renforcement de l'arsenal juridique face au manque d'efficacité des mesures à travers la notion de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)..	69
9.2	LES PLANS DE GESTION DE PENURIE (PGP)	70
9.3	DP- RUPTURE.....	71
9.4	LES MESURES DE GESTION POUVANT ETRE MISES EN ŒUVRE PAR L'ANSM POUR FAIRE FACE AUX INDISPONIBILITES DE MEDICAMENTS.....	72
9.4.1	Contingentement des stocks disponibles.....	72
9.4.2	Importation	73
9.4.3	Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU).....	74
9.4.4	Extension de date d'expiration de lots	75
9.4.5	Variations d'AMM.....	75
9.4.6	Les limites de l'ANSM dans la lutte contre les pénuries	75
9.5	LA GESTION DES RUPTURES A L'ETRANGER : LE CAS AMERICAIN	76
9.5.1	Objectif 1 : Renforcer la réponse d'atténuation des pénuries	76
9.5.2	Objectif 2 : Développer des stratégies de prévention à long terme	77
9.6	LE PLAN D'ACTION 2019-2022 DU MINISTERE DE LA SANTE.....	79
9.6.1	Axe 1 : Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient : ..	79
9.6.2	Axe 2 : Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestions sur l'ensemble du circuit du médicament :	80
9.6.3	Axe 3 : Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries :	81
9.6.4	Axe 4 : Mettre en place une gouvernance nationale :.....	82
9.7	LA GESTION DES RUPTURES EN OFFICINE.....	83
9.7.1	La démarche qualité à l'officine	84
9.7.2	L'identification des ruptures d'approvisionnement.....	85
9.7.3	Etablir un ordre de priorité de traitement des situations de rupture d'approvisionnement :	86
9.7.4	Le traitement des ruptures d'approvisionnement :	87
9.7.5	Assurer la continuité du traitement des patients concernés par les ruptures	87
9.7.6	La prise de contact avec le prescripteur	88

9.7.7	La diffusion et l'archivage de l'information au sein de la pharmacie d'officine....	89
9.7.8	Procédure qualité pour la gestion d'une rupture d'approvisionnement nécessitant une modification de prescription (proposition personnelle)	90
10	CONCLUSION	92
11	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95
12	ANNEXES	108

2 TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 LE PARCOURS DU MEDICAMENT (SOURCE: LEEM)	17
FIGURE 2 LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE RECTO (SOURCE : LEEM).....	20
FIGURE 3 LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE VERSO (SOURCE : LEEM).....	21
FIGURE 4 LE CIRCUIT DE DISTRIBUTION DU MEDICAMENT (SOURCE : CHAMBRE SYNDICALE DE LA REPARTITION PHARMACEUTIQUE)	23
FIGURE 5 SIGNALEMENTS ANNUELS DE RUPTURES DE MITM DE 2008 A 2018 (SOURCE : RAPPORTS D'ACTIVITE DE L'ANSM)	32
FIGURE 6 NOMBRE DE CIP DECLARES EN RUPTURE DE DECEMBRE 2017 A DECEMBRE 2018 (SOURCE : ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS)	33
FIGURE 7 NOMBRE DE CIP DECLARES EN RUPTURE D'AVRIL 2019 A AVRIL 2020 (SOURCE : ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS)	34
FIGURE 8 LES SIGNALEMENTS DE RUPTURE PAR CLASSES THERAPEUTIQUES (SOURCE : ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS)	35
FIGURE 9 DUREE MEDIANE DES RUPTURES EN OFFICINE DE DECEMBRE 2017 A DECEMBRE 2018 (SOURCE : ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS).....	36
FIGURE 10 DUREE MEDIANE DES RUPTURES EN OFFICINE D'AVRIL 2019 A AVRIL 2020 (SOURCE : ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS)	36
FIGURE 11 LES SITES DE PRODUCTION DE SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES ACTIVES HORS UE AU 30/07/2018 (SOURCE EUDRAGMP).....	39
FIGURE 12 OBLIGATIONS DE SERVICE PUBLIC DES GROSSISTES-REPARTITEURS EN EUROPE (SOURCE : AUTORITE DE LA CONCURRENCE).....	47
FIGURE 13 LES RISQUES DE RUPTURE LE LONG DE LA CHAINE DU MEDICAMENT (SOURCE : LEEM)	53
FIGURE 14 CAUSES DES RUPTURES DE MEDICAMENTS (SOURCE : LEEM 2014).....	55

3 LISTE DES ABREVIATIONS

CSP : Code de la Santé Publique

LEEM : Les entreprises du médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

EMA : Agence européenne du Médicament

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CMS : Etat membre concerné

RMS : Etat membre de référence

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CT : Commission de Transparence

HAS : Haute Autorité de Santé

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

DCI : Dénomination Commune Internationale

GR : Grossiste-répartiteur

CSRP : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

ARS : Agence Régionale de Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SRA : Structure ou Société de Regroupement à l'Achat

CAP : Centrale d'Achat Pharmaceutique

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

LGO : Logiciel de Gestion d'Officine

CIP : Code Identifiant de Présentation

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises

FDA : Food and Drug Administration

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

NDMA : N-nitrosodiméthylamine

NDEA : N-nitrosodiéthylamine

COVID-19 : maladie à coronavirus 2019

MMTE : Médicament à Marge Thérapeutique Etroite

BPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

GAO : Glaucome à Angle Ouvert

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

USA : Etats-Unis d'Amérique

N° Ordre :

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

AP-HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

GPUE : Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne

UE : Union Européenne

PGP : Plan de Gestion des Pénuries

DP : Dossier Pharmaceutique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ETP : Equivalent Temps Plein

ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering

ASA : Société Américaine d'Anesthésie

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

INCa : Institut National du Cancer

PRI : Prix de Revient Industriel

COFIL : Comité de Pilotage

4 REMERCIEMENTS

J'exprime mes remerciements et ma gratitude à l'ensemble des membres qui ont bien voulu me faire l'honneur de composer ce jury :

-Monsieur le professeur GAMBAROTA Giulio : Professeur des Universités : Président du jury. Merci à vous de me faire l'honneur de présider ce jury et de permettre la réalisation de cette thèse. Je vous remercie aussi pour vos enseignements durant mes années d'études à la faculté de pharmacie de Rennes.

-Monsieur le Docteur MENS Thierry : Docteur en pharmacie et titulaire de la pharmacie de Recouvrance à Brest. Directeur de Thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de diriger cette thèse et je vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité ainsi que l'intérêt et le soutien indéfectible apportés durant la réalisation de ce travail.

-Madame le Docteur HAMELIN Laure : Docteur en pharmacie et titulaire de la pharmacie de Westport à Plougastel. Membre du jury. Je vous remercie pour ces années où j'ai pu apprendre et exercer à vos côtés dans votre pharmacie et améliorer mon activité professionnelle. Je vous adresse ma plus sincère reconnaissance pour votre confiance et votre soutien au quotidien.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble du corps enseignant et administratif de la faculté de pharmacie de Rennes 1 pour vos enseignements durant ces années et pour nous permettre la bonne réalisation de nos études.

Je voudrais remercier aussi les pharmaciens et maîtres de stages qui m'ont permis de découvrir et d'exercer le métier de pharmacien pendant mes études et les vacances scolaires :

- A messieurs Benoit BLANCHARD et Jacques HUGUEN et toute l'équipe de la pharmacie de Bellevue à Brest, je vous remercie chaleureusement de m'avoir permis d'évoluer à vos côtés dès ma deuxième année d'études et de m'avoir ensuite renouvelé votre confiance tout au long de ma formation. Ces années dans votre pharmacie m'ont fait découvrir le métier de pharmacien et m'ont conforté dans mon choix d'exercer le métier de pharmacien d'officine. J'en suis sincèrement reconnaissant.
- A monsieur Benoit KERROS et l'équipe de la Pharmacie des Halles à Brest.
- A madame Véronique PLOUGOULEN et l'équipe de la pharmacie « Chez ma pharmacienne » à Brest.

N° Ordre :

ANNEE 2020

- A madame Danièle APPRIOUAL et l'équipe de la pharmacie Apprioual à Plabennec.
- A madame Alexandrine MONGUILLON et l'équipe de la Pharmacie du Serpent à Brest.
- A monsieur Jean-François NIRMA et l'équipe de la Pharmacie Jaurés à Brest.
- A mesdames Laure HAMELIN et Amélie BADEL et toute l'équipe de la pharmacie de Wesport à Plougastel.

A toute ma famille et particulièrement à mes parents pour votre inébranlable soutien. Merci d'avoir toujours été à mes côtés et d'avoir cru en moi depuis le début. Vous avez toujours tout fait pour que je sois dans les meilleures conditions de réussite, et pour ça je ne vous remercierais jamais assez.

A ma sœur, merci pour ton soutien, je te souhaite le meilleur pour la suite, tu le mérites amplement.

A ma grand-mère qui a toujours été à mes côtés.

A tous mes amis et aux personnes que j'ai rencontrées et côtoyées à Brest et à Rennes durant ces années d'études.

Je remercie tout particulièrement mes amis du B2GP, sur qui je peux compter depuis le lycée, pour tous ces rires et ces verres que l'on continue de partager.

Au Bourg Blanc Basket Club, meilleur club de non-basket de France.

A mes coéquipiers des Arzelliz, meilleur club de basket de France. Que la saison prochaine soit couronnée de succès.

Enfin, à Elise, pour ton amour et ta patience durant ces années, pour ton soutien infaillible dans les périodes de doute et pour tous ces rires que l'on partage au quotidien. Tu as rendu ce travail beaucoup plus facile. A mon tour maintenant de t'épauler comme tu l'as fait pour cette épreuve de la thèse.

A la famille Retho, Eric et Béatrice merci pour votre disponibilité et votre accueil. Merci aussi pour ces séjours au Brésil que je n'oublierais jamais et qui ont été une bouffée d'air frais bienvenue durant ces deux dernières années.

A la mémoire de mon grand-père.

5 INTRODUCTION

Depuis plusieurs années maintenant, la France connaît un phénomène qui n'est pas nouveau mais qui ne cesse de s'amplifier : les ruptures d'approvisionnement en médicaments.

Ces événements, constatés par les professionnels de santé ainsi que les autorités sanitaires, sont largement relayés dans les médias ces derniers temps, souvent sous le terme de « pénuries de médicament ».

Sous cette notion générique de « pénurie » se cache une réalité plus complexe, d'ordre international, qui fragilise l'accès et la continuité des soins pour les patients et qui déstabilise au quotidien l'exercice des professionnels de santé en ville comme à l'hôpital.

Le médicament est un produit de consommation particulier et il n'a pas échappé à la mondialisation de son industrie. Depuis sa fabrication à partir de matières premières à sa distribution dans les pharmacies, la vie du médicament est sous le contrôle d'une multitude d'étapes et d'acteurs qui doivent répondre à des normes réglementaires toujours plus exigeantes.

Dernier maillon de la chaîne, le pharmacien d'officine est confronté au quotidien à ces problèmes d'approvisionnement qui perturbent sa mission de délivrance du médicament et suscitent les interrogations et les angoisses chez les patients dont l'accès aux soins peut être compromis.

Les pouvoirs publics tentent, depuis le début des années 2000, d'endiguer ce phénomène, mais les mesures prises jusqu'ici ne suffisent pas et le sujet est régulièrement réétudié par les autorités devant l'augmentation constante des signalements.

Pour dresser un état des lieux de ces ruptures d'approvisionnement nous allons dans un premier temps étudier les différentes étapes de la vie d'un médicament de sa production à sa dispensation en pharmacie d'officine.

Cela permettra dans la deuxième partie de définir une rupture d'approvisionnement et d'en déterminer les causes tout au long du circuit du médicament.

Dans la troisième partie nous nous attarderons sur les différentes conséquences de ces ruptures, aussi bien celles d'ordre sanitaire pour la population que les répercussions financières qu'elles impliquent pour l'assurance maladie, les pharmacies d'officine et les laboratoires.

Enfin, une dernière partie sera consacrée aux différents moyens instaurés en France au fil des années pour limiter ces ruptures ainsi que les enjeux à venir par la présentation du

N° Ordre :

ANNEE 2020

récent plan gouvernemental, annoncé par la ministre de la Santé Agnès Buzyn en juillet 2019.

Un point sur la situation des pharmacies d'officine face aux ruptures ainsi qu'une proposition personnelle sur leur gestion clôturera cette quatrième partie.

6 PARTIE 1. LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT, DEFINITIONS ET PRESENTATION

6.1 LE MEDICAMENT : DEFINITION

Comme il n'est pas un produit de consommation anodin, il est important de définir clairement ce qu'on appelle « médicament » pour lui établir un cadre législatif strict.

Il est défini dans le Code de la Santé Publique (CSP) à l'article L.5111-1 comme étant « *une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.* » [1]

Ainsi, l'usage d'un médicament n'est jamais dépourvu de risque, et tous les médicaments possèdent par définition ce qu'on appelle des « effets secondaires ». C'est un produit actif complexe qui a une action bénéfique sur l'organisme mais aussi des « effets indésirables » qui peuvent être bénins ou plus graves.

6.2 LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT : DE SA PRODUCTION A SA DISPENSATION

Afin de mettre en lumière toutes les causes de défaillances d'approvisionnement il est nécessaire de présenter toutes les étapes de la vie du médicament de sa production à sa dispensation par le pharmacien.

La complexité du processus et le nombre très important d'acteurs qu'il fait intervenir sont en effet autant de points de ruptures potentiels dans un circuit où chaque étape est dépendante de la précédente.

Pour assurer le fonctionnement optimal de ce système, tous les acteurs qui y participent doivent se soumettre à des réglementations très strictes.

On peut décomposer ce circuit en deux parties bien distinctes : La production et la distribution.



Figure 1 Le parcours du médicament (source: LEEM)

6.2.1 La production

Après une période souvent longue de recherche et d'essais précliniques puis cliniques, la vie d'un médicament commence par la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui va lancer la mise en production du médicament par le laboratoire. Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM.

Cette autorisation peut être est délivrée par voie européenne par des procédures communautaires de demande d'AMM via l'Agence Européenne du Médicament (EMA) lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la communauté européenne.

Pour ce type d'autorisation, le demandeur peut choisir entre 3 types de procédures communautaires d'enregistrement :

- La procédure centralisée : elle concerne un médicament qui n'est pas déjà enregistré dans un des pays de l'Union et elle est obligatoire pour les médicaments dérivés de biotechnologies, les médicaments orphelins, les médicaments contenant une nouvelle substance active pour le traitement des maladies virales, des cancers, des

maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes. Cette procédure permet au laboratoire de commercialiser son médicament dans l'ensemble des états de l'Union européenne grâce à cette seule autorisation de mise sur le marché.

- La procédure de reconnaissance mutuelle : Grâce à cette procédure le médicament peut être commercialisé dans plusieurs Etats membres européens désignés comme Etats membres concernés (CMS) après que ceux-ci valident l'évaluation nationale faite par un seul Etat membre désigné comme Etat membre de référence (RMS). La décision finale est validée par l'EMA.
- La procédure décentralisée : Le principe reprend celui de la reconnaissance mutuelle mais aucune AMM ne doit avoir été accordée antérieurement dans l'UE et le dossier est soumis simultanément dans tous les Etats membres (CMS et RMS).

Lorsque ces demandes de mise sur le marché sont limitées au territoire national français, elles sont examinées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'agence évalue les critères scientifiques de qualité, sécurité et d'efficacité du médicament. C'est la procédure nationale d'AMM. [82]

Cette étape préliminaire est complétée par la fixation du prix de vente et des conditions de remboursement par le comité économique des produits de santé (CEPS).

Cette décision fait intervenir la commission de transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS) qui détermine le service médical rendu (SMR) et/ou l'amélioration du service médical rendu (ASMR). [2] [3]

Une fois ces démarches administratives effectuées, le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut lancer la production industrielle du médicament.

Elle comprend 2 étapes essentielles : la fabrication à partir de matières premières et le conditionnement.

6.2.1.1 La fabrication

Elle est effectuée par le fabricant, défini par l'article R5124-2 du CSP : « L'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments. ».

Elle englobe les procédures concernant :

-l'achat des matières premières et des articles de conditionnement

- les opérations de production
- le contrôle de la qualité
- la libération des lots
- les opérations de stockage

Toutes ces procédures sont régies par le respect des Bonnes Pratiques définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. [4]

6.2.1.2 Les matières premières (substances actives et excipients)

Depuis plusieurs années on observe une mutation du secteur de la fabrication pharmaceutique principalement due à une forte mondialisation des entreprises de fabrication de matières premières.

Ainsi depuis une vingtaine d'années les chaînes de production de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) se sont dispersées sur la surface du globe.

On estime à 80% la part des substances pharmaceutiques utilisées en Europe produites hors de l'espace économique européen. Cette production a été délocalisée vers l'Asie, surtout en Chine et en Inde, pour des raisons budgétaires : main d'œuvre qualifiée à moindre coût et assouplissement des contraintes réglementaires.

Plus de 35% des MPUP proviennent de seulement trois pays : Inde, Chine et Etats-Unis.

La part de marché des fabricants de substances actives pharmaceutiques indiens est passée de 6,5 % en 2005 à 12 % en 2010. Celle des fabricants chinois est passée de 14,2 % à 19 % pour la même période. [5]

6.2.1.3 Le conditionnement

Une fois le médicament prêt à entrer dans le circuit de distribution, l'industriel prépare le conditionnement du médicament. C'est l'enveloppe externe du médicament, il est le garant de l'information aux patients et aux acteurs de la distribution mais aussi de la sécurité et de l'intégrité du médicament.

On distingue deux types de conditionnement :

- Le conditionnement primaire : C'est le conditionnement en contact direct du produit (flacon, blister, plaquette). Il protège le médicament de la lumière, des chocs, des variations de température.

Il doit y être figuré la dénomination commune internationale (DCI), la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption comme prévus par le Code de la santé publique.

- Le conditionnement secondaire : C'est la boîte en carton qui renferme le conditionnement primaire, le dispositif de préparation ou d'administration ainsi que la notice du médicament. Le conditionnement secondaire est le support de l'information du médicament.

Il doit y être figuré les mentions obligatoires minimales, la notice insérée dans la boîte qui regroupe l'information aux patients.



Figure 2 Le conditionnement secondaire recto (source : LEEM)

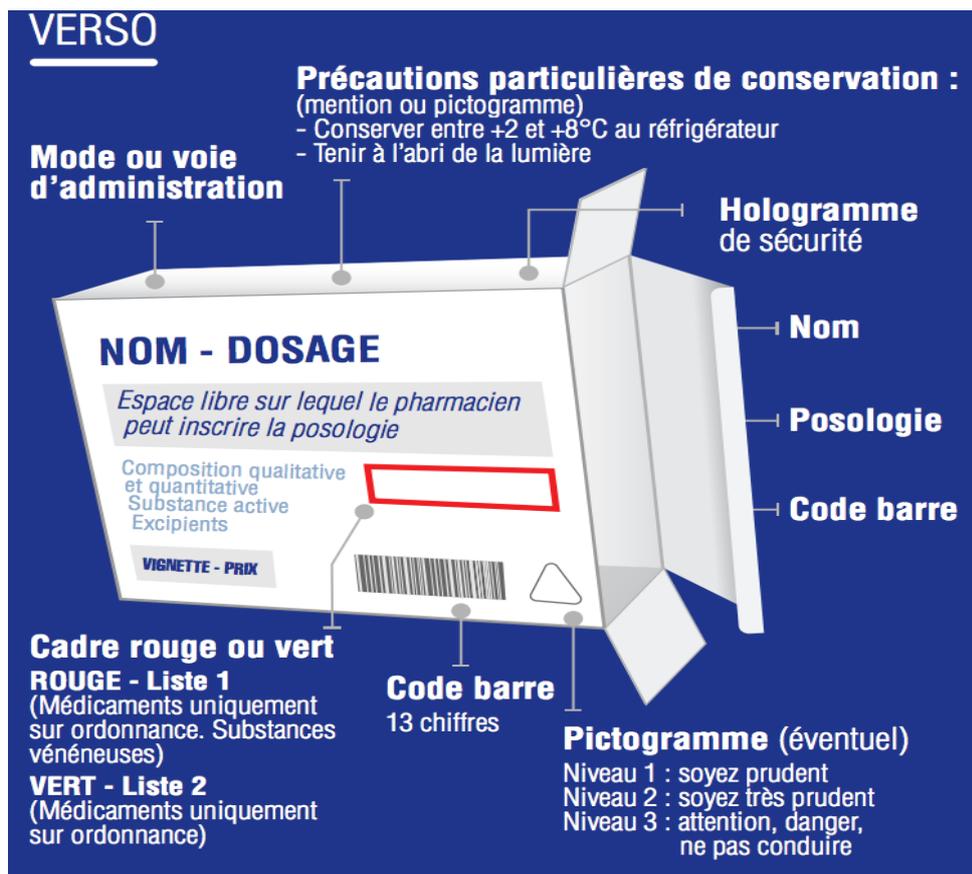


Figure 3 Le conditionnement secondaire verso (source : LEEM)

Ils garantissent la bonne utilisation et conservation du médicament.

Le conditionnement doit pouvoir rapidement et précisément permettre l'identification de la spécialité aux professionnels de la distribution, aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients.

Ce système bien contrôlé permet d'éviter les erreurs médicamenteuses ou les confusions lors de toutes les étapes de la vie du médicament.

Le conditionnement fait partie du dossier de demande d'AMM auprès des autorités de santé.

[6]

6.2.2 La Distribution

Une fois que le fabricant procède à la libération du lot du médicament, ce dernier va pouvoir être vendu aux différents acteurs de la distribution qui acheminent le médicament jusqu'aux pharmacies d'officine du territoire français.

Cette activité spécifique est réalisée par différentes structures bien définies, qui sont tenues de l'approvisionnement des officines en produits pharmaceutiques dans les meilleurs délais et en respectant l'intégrité des produits et de ses qualités thérapeutiques.

Selon l'article L. 5124-1 du CSP, « la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments (...) ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques (...) ».

Les laboratoires pharmaceutiques et les intermédiaires de la distribution de médicaments, dans le cadre d'une activité de distribution en gros, doivent préalablement être enregistrés en tant qu'établissements pharmaceutiques.

Ces établissements sont soumis à un ensemble de mesures définies dans les articles L. 5124-1 et suivants du CSP.

Leur ouverture est soumise à la délivrance d'une autorisation préalable par l'ANSM. Cette autorisation est de nouveau sollicitée en cas de modification des éléments constitutifs de l'autorisation initiale et peut être suspendue ou retirée en cas de violation des règles du CSP encadrant l'activité des établissements pharmaceutiques. [7]

6.2.2.1 Les grossistes répartiteurs

Le principal circuit d'approvisionnement entre les pharmacies d'officine et les laboratoires exploitants est effectué par l'intermédiaire des grossistes répartiteurs (GR).

Selon les derniers chiffres de la chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP), 58,2% des médicaments sont acheminés dans les officines par les grossistes répartiteurs. [8]

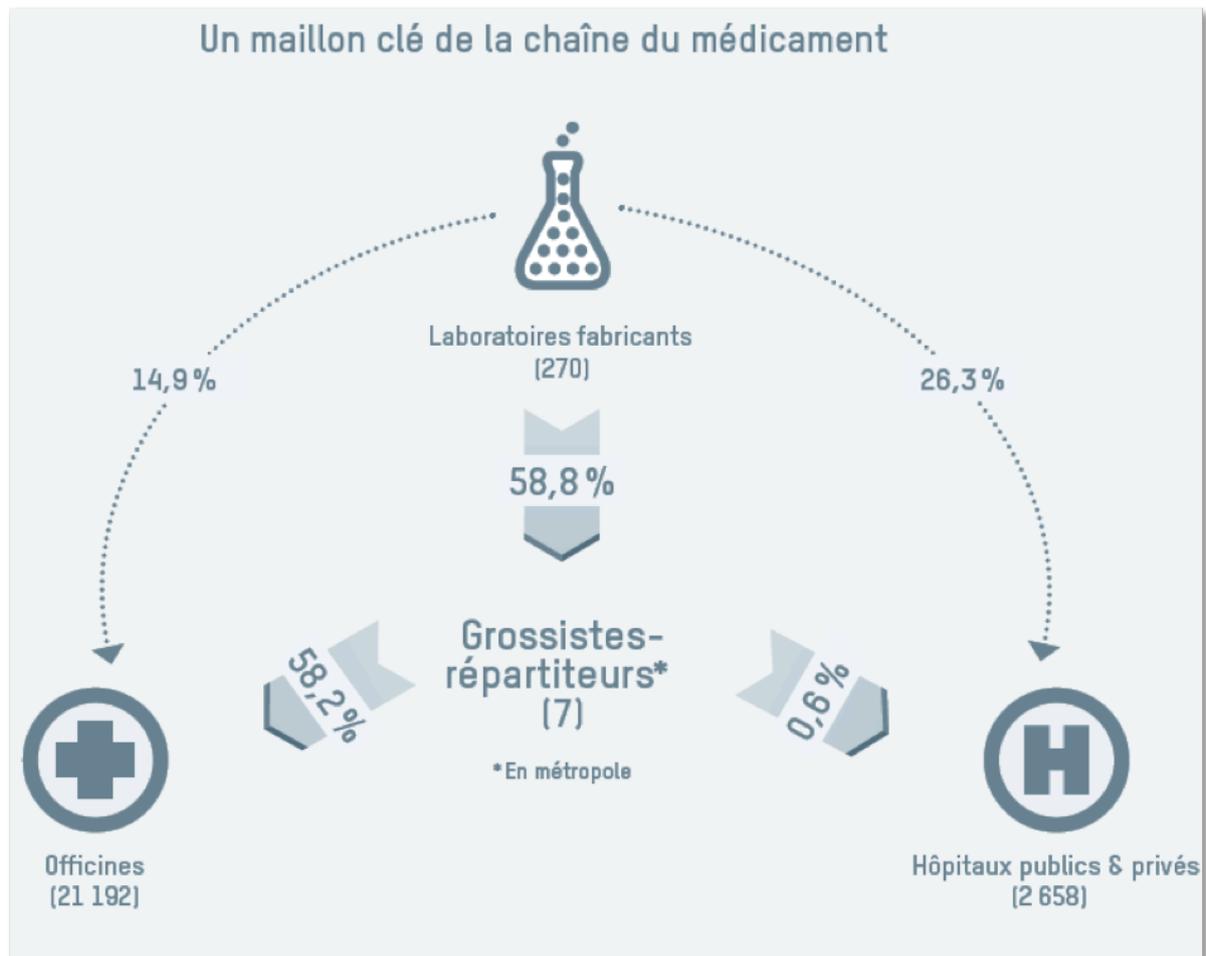


Figure 4 Le circuit de distribution du médicament (source : chambre syndicale de la répartition pharmaceutique)

Les grossistes répartiteurs achètent les produits aux laboratoires fabricants qu'ils gèrent et stockent dans leurs établissements répartis sur le territoire français pour pouvoir approvisionner l'ensemble des 21 000 officines dans les meilleurs délais.

La répartition pharmaceutique en France est composée de 7 acteurs majeurs :

OCP Répartition, CERP Rouen, Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phoenix Pharma, CERP Bretagne-Atlantique et Sogiphar.

Ils représentent 185 établissements de répartition en métropole et 30 000 références de produits disponibles. [9]

La répartition pharmaceutique est sous l'autorité du ministère de la Santé et de l'ANSM qui contrôlent l'application des dispositions du Code de la Santé Publique.

Ces obligations sont retrouvées dans le décret du 11 février 1998 et s'appliquent à tout établissement de répartition pharmaceutique :

- Ils doivent être dirigés par un pharmacien, désigné comme pharmacien responsable. Selon les effectifs des établissements il peut être assisté d'un ou plusieurs pharmaciens : les pharmaciens assistants.
- Ils sont dans l'obligation de desservir toutes les pharmacies qui en font la demande sur leur « secteur d'activité déclaré » en respectant leurs obligations de service public.

Ces obligations de service public sont :

- Un référencement d'au moins 9/10^e des présentations des médicaments exploités en France, auxquels viennent s'ajouter les accessoires médicaux.
- Un stock disponible équivalent à au moins deux semaines de consommation de leur clientèle habituelle.
- La livraison de tout médicament en stock dans les 24 heures suivant la réception de la commande de l'officine.
- Concernant les spécialités appartenant à des groupes génériques, les grossistes doivent pouvoir approvisionner la spécialité de référence et au moins une spécialité générique.
- Dans le cadre d'un groupe générique sans spécialité de référence, les grossistes doivent pouvoir approvisionner au moins deux spécialités génériques.

[10]

S'ajoute à ces obligations le décret n° 2008-834 du 22 août 2008, qui cadre un système d'astreinte obligatoire les weekends et jours fériés pour l'approvisionnement des médicaments dans les situations d'urgence. Il permet la livraison de médicaments au maximum dans les huit heures à la demande du préfet ou d'un pharmacien d'officine assurant le service de garde.

[11]

Ces obligations ont pour but de prévenir le choix par les grossistes de distribuer et de desservir seulement les produits ou les officines les plus rentables.

Généralement au sein de leur territoire de répartition, les GR établissent un réseau de distribution composé de 2 éléments :

- Les agences dites « pivots » qui possèdent un large catalogue de références.
- Les agences dites de « proximité » qui stockent seulement les médicaments à la rotation la plus élevée dans les pharmacies qu'elles desservent et qui s'approvisionnent auprès des agences pivots pour le reste des médicaments.

[12]

Le cas particulier des « short-liners » :

Il existe en France une vingtaine d'établissements dits « short-liners » qui possèdent le statut de grossiste –répartiteur mais qui ne répondent pas aux obligations de service public susmentionnées.

Ils n'offrent qu'un catalogue réduit de médicaments, les plus rentables, à un nombre limité d'officines pour favoriser les ventes en grande quantités. Certains de ces établissements pratiquent notamment l'export de médicaments achetés à moindre coût en France et revendus dans d'autres pays européens.

Ils s'opposent ainsi aux « full-liners » qui garantissent la répartition d'une large gamme de médicaments.

Ces entreprises peuvent être sanctionnées d'une fermeture par l'ANSM et les agences régionales de santé (ARS) lorsqu'il est prouvé qu'elles ne possèdent pas de clients officinaux.

En 2018, l'ANSM a prononcé 5 injonctions et 5 sanctions financières envers des « short-liners », ce qui correspond à un montant total des sanctions de 480 500 euros. [13]

6.2.2.2 Les laboratoires

En dehors de ce circuit de distribution via les grossistes-répartiteurs, les officines peuvent s'approvisionner via le principe de la « vente directe ».

Les laboratoires pharmaceutiques vendent eux-mêmes leurs spécialités directement à l'officine sans l'intermédiaire des grossistes-répartiteurs. Ces commandes se font sur des volumes importants qui représentent plusieurs mois de vente pour l'officine.

Ces ventes directes concernent environ 15% des ventes dans le circuit de distribution (figure 4).

Ce mode d'approvisionnement implique souvent d'autres acteurs : dépositaires, groupements d'officines, sociétés de regroupement à l'achat (SRA), centrales d'achats pharmaceutiques (CAP), courtiers et transporteurs. [12]

Le principal avantage de ces ventes dites « directes » s'explique par la mise en commun des intérêts commerciaux du laboratoire et des intérêts financiers de l'officine :

Le laboratoire va chercher à placer son produit dans l'officine pour en augmenter les ventes, l'officine pour sa part renonce au service de répartition et constitue des stocks en profitant des prix plus intéressants proposés par le laboratoire.

6.2.2.3 Les dépositaires pharmaceutiques

Les dépositaires pharmaceutiques stockent et distribuent les médicaments pour le compte des laboratoires pharmaceutiques. A la différence des grossistes-répartiteurs, « ils ne sont pas propriétaires de leur stock et agissent en qualité de mandataires commissionnés par les laboratoires pour un secteur géographique et des prestations de services contractuellement définis ».

Ils garantissent une gestion continue des flux de distribution avec la réception des produits, la gestion de leur stock, leur distribution, la maîtrise de leur transport et leur traçabilité auprès des distributeurs : dépositaires secondaires, grossistes répartiteurs, groupements de pharmaciens, pharmacies d'officine et établissements hospitaliers.

[14]

6.2.2.4 Les structures de regroupement à l'achat (SRA) et les centrales d'achat pharmaceutique (CAP)

Crées par le décret n° 2009-741 du 19 juin 2009, elles permettent aux pharmaciens titulaires d'officine de commander des médicaments non remboursables par les régimes obligatoires de l'assurance maladie de façon collective, conférant un cadre légal à une pratique à la limite de la légalité auparavant.

Ainsi le texte légalise la pratique déjà répandue des groupements de commandes de pharmaciens d'officine, pour bénéficier de meilleures conditions commerciales par rapport à une commande individuelle auprès d'un laboratoire, qui se livraient parfois eux-mêmes à l'achat et au stockage de médicaments sans disposer du statut d'établissement pharmaceutique.

Le décret définit la centrale d'achat pharmaceutique comme « l'entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine (...) à l'achat et au stockage des médicaments à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine. »

[15]

Les centrales d'achat pharmaceutique (CAP) sont classées par ce décret dans les établissements pharmaceutiques et devront donc obtenir une autorisation d'ouverture et exercer leur activité sous la responsabilité d'un pharmacien.

Les structures de regroupement à l'achat (SRA) sont une solution intermédiaire dans la mesure où, ne disposant pas du statut d'établissement pharmaceutique, elles ne pourront se livrer qu'à des opérations d'achat, à l'exclusion de toute opération de stockage en vue d'une distribution en gros. Ces structures jouent le rôle de commissionnaires, négociant et achetant pour le compte des pharmaciens.

Elles doivent mandater un établissement pharmaceutique pour réaliser les opérations de stockage et de distribution, soit une centrale d'achat pharmaceutique (CAP), soit un grossiste répartiteur (GR).

Les SRA ne peuvent être constituées que par des pharmaciens titulaires ou des sociétés exploitant des officines. Leur mission est d'acheter pour le compte de ses membres ou de ses adhérents afin de bénéficier de meilleures conditions d'achat, avec des remises plus importantes. [16]

Les SRA peuvent être :

- Simple référenceur : elles négocient des conditions commerciales pour les produits référencés auprès des laboratoires. Les livraisons et facturations sont faites individuellement auprès de chaque officine membre ou adhérente.
- Commissionnaire : elles deviennent des intermédiaires qui centralisent les commandes de leurs adhérents, négocient les commandes auprès des laboratoires. Dans ce cas de figure, les laboratoires facturent auprès des SRA qui ensuite facturent à leur tour leurs membres.

[17]

Pour ces deux structures leur champ d'action est limité aux médicaments non remboursables par les régimes obligatoires de l'assurance maladie.

6.2.3 La dispensation en pharmacie d'officine

La dispensation des médicaments est définie par l'article R. 4235-48 du code de la santé publique comme « l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. ». [18]

Puisqu'elle contribue à l'efficacité optimale des traitements et à la diminution des risques de iatrogénie médicamenteuse, elle est un enjeu de santé publique important.

La dispensation par le pharmacien participe à l'offre de soins de premier recours, par la répartition et le maillage territorial important des officines sur le territoire français.

Elle est réservée par la loi aux pharmaciens d'officine en raison de leur compétence scientifique et doit être conforme avec les normes de qualité définies dans les « bonnes pratiques de dispensation du médicaments ».

[18]

Le pharmacien, doit alors appliquer les étapes du processus de dispensation :

- Vérifier la validité de l'ordonnance et l'identité du patient dans la mesure des moyens disponibles.
- Analyser l'ordonnance ou une demande de médicament à prescription facultative : Cela fait partie de l'acte de dispensation et permet le contrôle de bonne conformité des posologies, doses, durées de traitement, du mode d'administration et l'absence de contre-indications, interactions ou redondances médicamenteuses.
- Le pharmacien peut s'il le juge nécessaire, évaluer le choix d'une molécule et propose le cas échéant, un traitement mieux adapté au prescripteur qui peut donner son accord au pharmacien pour la délivrance d'une autre spécialité.
- Le pharmacien ne peut délivrer un médicament autre que celui qui a été prescrit, ou ayant une dénomination commune différente de la dénomination commune prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur sauf en cas d'urgence et toujours dans l'intérêt du patient. Dans ce cas il est tenu d'en informer le prescripteur dans les meilleurs délais.
- Le pharmacien peut refuser la délivrance d'un médicament « si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger ». Si le médicament en question fait l'objet d'une prescription, il en informe immédiatement le prescripteur et le mentionne sur l'ordonnance.
- Le pharmacien conseille et informe le patient afin d'assurer le bon usage et la bonne observance du traitement. Cette obligation de conseil est d'autant plus importante dans le cas de médicaments à prescription médicale facultative.
- Lorsque tous ces points précédents sont effectués, le pharmacien applique les règles de délivrance des médicaments (respect des quantités délivrées, enregistrement des entrées et des sorties, enregistrement dans l'ordonnancier et archivage de l'ordonnance dans le cas des médicaments stupéfiants) conformément à la réglementation. [18]

Pour limiter les erreurs et améliorer le fonctionnement de son officine, la mise en place d'une démarche qualité lors de la dispensation peut être établie : le pharmacien et son équipe

N° Ordre :

ANNEE 2020

recherchent les situations qui peuvent générer un risque pour le patient et ainsi mettre en œuvre des mesures correctives et préventives visant à limiter les risques identifiés.

Chaque erreur de dispensation fait l'objet d'une analyse par l'équipe, et aboutit à des mesures correctives à mettre en place. Ces erreurs et les mesures correctives et préventives associées peuvent être enregistrées dans un document disponible à tout membre de l'équipe officinale.

La qualité et la sécurité de la dispensation au sein de l'officine passe par la réévaluation régulière de ces mesures. [18]

7 PARTIE 2. LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS : DEFINITIONS ET CAUSES

7.1 DEFINITIONS

7.1.1 Rupture de stock :

Selon la définition du Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments, elle est définie par « l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin. »

[19]

Cette impossibilité peut résulter de deux causes principales :

- Le médicament ne peut être fabriqué.
- Le médicament peut être fabriqué mais ne peut pas entrer dans le circuit de distribution par manquement aux normes de qualité exigées.

7.1.2 Rupture d'approvisionnement :

Selon la définition de l'Art. R. 5124-49-1.-I du code de la santé publique, elle est définie comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments mentionnée à l'article R. 5124-2. Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. » [20]

Les causes de cette incapacité peuvent-être la conséquence d'une rupture de stock ou d'un problème dans la chaîne de distribution du médicament.

Souvent utilisé dans le langage courant, le terme « pénurie » est le résultat d'une rupture d'approvisionnement et/ou d'une rupture de stock.

7.2 L'AMPLEUR DES RUPTURES OU TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN FRANCE : UN PHENOMENE GLOBAL ET DE PLUS EN PLUS IMPORTANT CES DERNIERES ANNEES.

7.2.1 Une augmentation des signalements de rupture de médicaments essentiels

Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) ont été définis dans la loi de santé du 26 janvier 2016, qui modifie l'article L. 5111-4 du code de la santé publique, comme « les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle 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 ». [21]

Il sont majoritairement disponibles en milieu hospitalier mais sont les seuls médicaments dont les ruptures et risques de rupture sont suivis chaque année dans le rapport d'activité de l'ANSM sur la base des signalements mis en place par les laboratoires.

En pratique, les industriels ont l'obligation de déclarer de manière anticipée tout risque de rupture ou toute rupture d'un médicament considéré comme MITM via une fiche de déclaration à l'ANSM. **Annexe 1.**

La notion de risque de rupture est importante dans ce contexte car les signalements ne traduisent pas forcément une rupture avérée.

Les résultats de ces signalements, enregistrés par l'ANSM, vont dans le sens d'une augmentation rapide du nombre de notifications depuis une dizaine d'années.

Etude des signalements de rupture ou tensions d'approvisionnement en MITM de 2008 à 2018 d'après les rapports d'activité de l'ANSM sur la période :

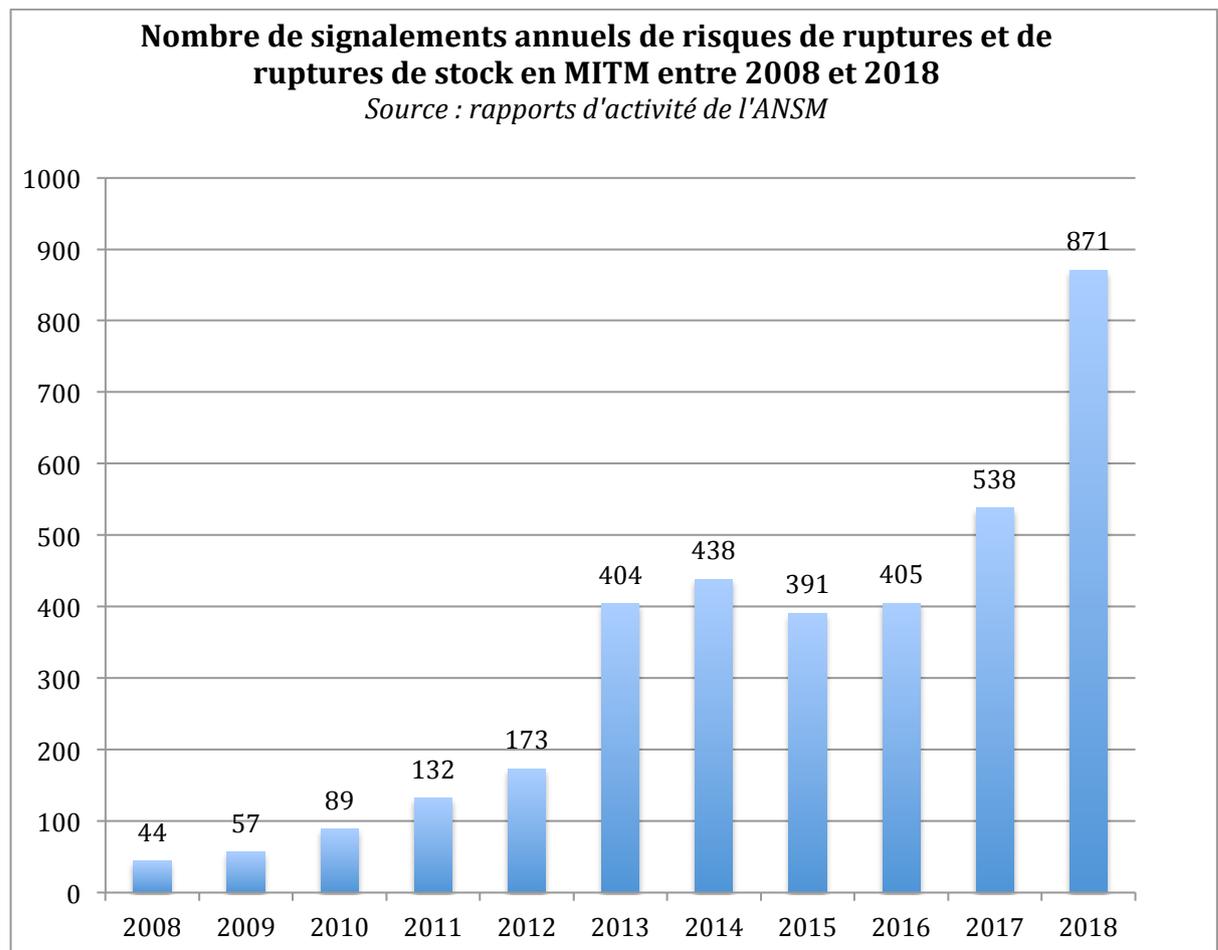


Figure 5 Signalements annuels de ruptures de MITM de 2008 à 2018 (source : rapports d'activité de l'ANSM)

[22], [23], [24]

Le nombre de signalements concernant les MITM a été multiplié par 10 entre 2008 et 2014. On observe une augmentation de plus de 30% entre 2016 et 2017 et de plus 110% entre 2016 et 2018.

La forte augmentation des ruptures en 2013 coïncide avec le décret du 28 septembre 2012 n°2012-1096 qui instaure un renforcement réglementaire des obligations de déclaration des laboratoires en matière de rupture ou risque de rupture des MITM.

La hausse des signalements en 2018 peut s'expliquer en partie par les tensions d'approvisionnement concernant les médicaments à base de « sartans » suite à la mise en évidence d'un défaut qualité relatif à la présence d'impuretés dans la matière première en juillet 2018. Ils représentent à eux seuls 11% des signalements (99 signalements).

7.2.2 Une augmentation des signalements de rupture en officine pour les médicaments d'usage quotidien : Données quantitatives et qualitatives du Portail DP-ruptures en avril 2020 :

L'Ordre national des Pharmaciens a lancé depuis 2013 un portail de déclaration de rupture en ligne intégré aux Logiciel de Gestion d 'Officine (LGO). Dès lors qu'une pharmacie ne peut s'approvisionner en médicament pendant 72 heures, une déclaration de rupture est automatiquement générée sur le portail. **Annexe 1.**

En avril 2020, 15 342 pharmacies d'officine sont équipées du Portail DP-ruptures. Il y a 21244 officines sur le territoire français au 1^{er} juin 2020. [25], [26]

7.2.2.1 Nombre de CIP déclarés en rupture sur le portail DP-Ruptures

Les chiffres présentés ci-dessous ne répertorient que les médicaments déclarés en rupture par au moins 5% des officines équipées du module DP-Ruptures.

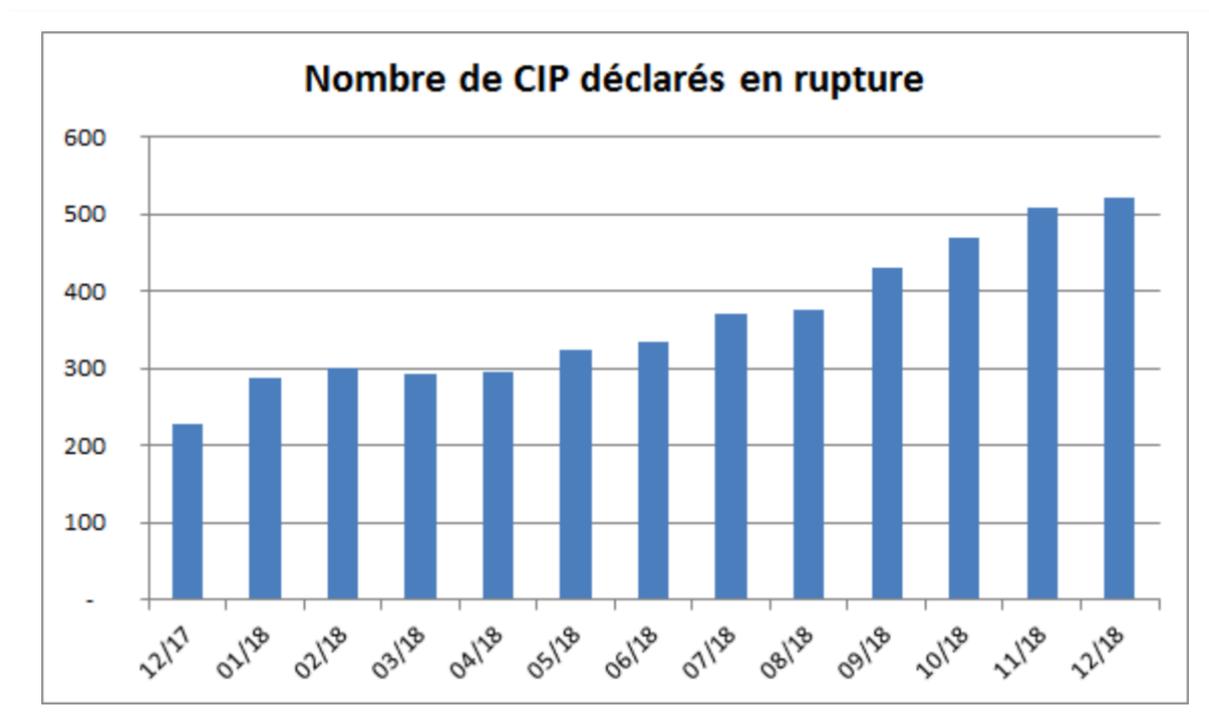


Figure 6 Nombre de CIP déclarés en rupture de décembre 2017 à décembre 2018 (source : Ordre National des Pharmaciens)

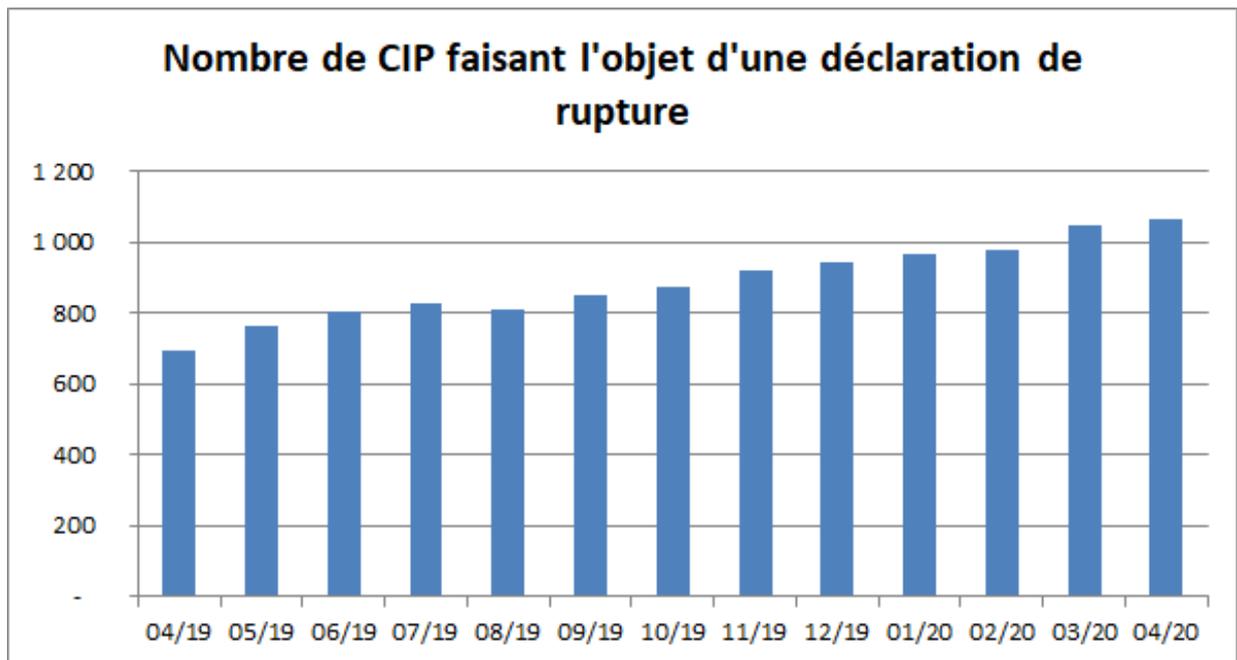


Figure 7 Nombre de CIP déclarés en rupture d'avril 2019 à avril 2020 (source : Ordre National des Pharmaciens)

On observe une hausse régulière du nombre de Code Identifiant de Présentation (CIP) en rupture d'approvisionnement depuis la fin de l'année 2017. Ce chiffre a augmenté constamment au fil des années passant de plus de 200 CIP en rupture en décembre 2017 à plus de 1000 en mars 2020.

[25]

7.2.2.2 Les classes thérapeutiques les plus touchées

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en avril 2020 (depuis le 1er février 2015)				
Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	133	2315	5,7%	117
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	15	576	2,6%	41
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	336	4172	8,1%	204
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	41	630	6,5%	194
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEX	62	1044	5,9%	248
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUEL	77	300	25,7%	255
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIC	79	1376	5,7%	266
ANTINEOPLASMIQUES ET IMMUNOMODULATEUR	7	737	0,9%	276
MUSCLE ET SQUELETTE	59	710	8,3%	142
SYSTEME NERVEUX	142	3095	4,6%	65
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	7	76	9,2%	362
SYSTEME RESPIRATOIRE	56	883	6,3%	98
ORGANES SENSORIELS	33	366	9,0%	74
DIVERS	17	355	4,8%	156
pas classe ATC	0	1	0,0%	
Total général	1064	16636	6,4%	156
*dont Vaccins	17	63	27,0%	733

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires
(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (-> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)
(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

Figure 8 Les signalements de rupture par classes thérapeutiques (source : Ordre national des pharmaciens)

Les classes ATC1 les plus concernées en nombre de CIP en rupture depuis 2015 sont :

- Les médicaments du système cardio-vasculaire (336 CIP en rupture)
- Les médicaments du système nerveux (142 CIP en rupture)
- Les médicaments des voies digestives et métabolisme (133 CIP en rupture)

Les principales classes ATC1 les plus concernées en pourcentage de codes CIP en rupture de la classe de médicaments depuis 2015 sont :

- Les hormones systémiques : 25,7 %
- Les médicaments antiparasitaires et insecticides : 9,2 % :
- Les médicaments agissant sur les organes sensoriels : 9 %

[25]

7.2.2.3 La durée des ruptures

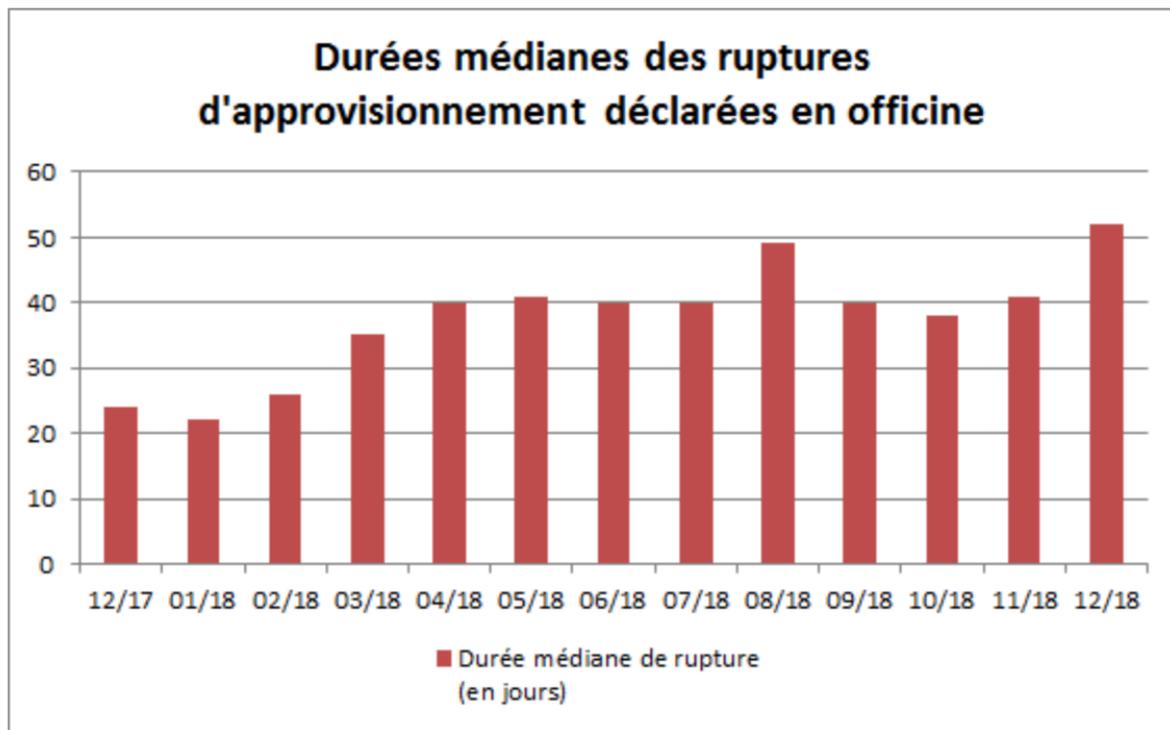


Figure 9 Durée médiane des ruptures en officine de décembre 2017 à décembre 2018 (source : Ordre national des pharmaciens)

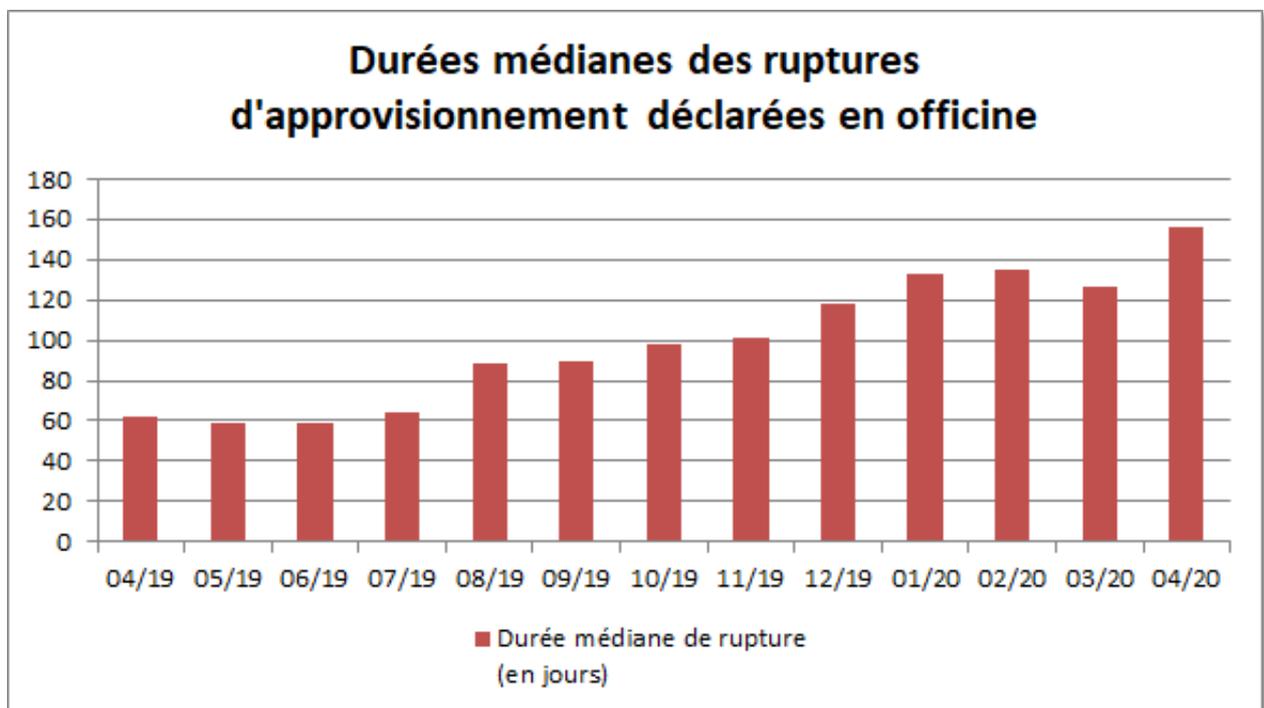


Figure 10 Durée médiane des ruptures en officine d'avril 2019 à avril 2020 (source : Ordre national des pharmaciens)

On observe à travers ces deux graphiques que la durée médiane des ruptures déclarées en officine est de plus en plus longue depuis la fin de l'année 2017.

Alors qu'elle était d'une vingtaine de jours au début de l'année 2018, la durée des ruptures a tendance à s'allonger ces dernières années, à la fin de l'année 2019 elle représente environ 90 jours soit trois mois.

Ces chiffres du DP-rupture nous montrent que les difficultés d'approvisionnement en médicament concernent toutes les classes de médicament et durent en moyenne plusieurs mois.

[25]

7.3 LES CAUSES DES PENURIES DE MEDICAMENT

Les causes des ruptures de stock de médicaments sont nombreuses et souvent multifactorielles, en lien avec la complexité de la chaîne de mise à disposition du médicament.

On peut néanmoins les distinguer au travers des deux grandes étapes de la vie du médicament que nous avons vus précédemment : les ruptures relevant de la chaîne de production du médicament et celles intervenant lors de son processus de distribution.

7.3.1 Les ruptures de médicaments liées à la chaîne de production

La fabrication d'un médicament est un processus long et complexe qui fait appel à de nombreux acteurs différents au travers des étapes de sa production : de la synthèse des principes actifs en passant par le façonnage du produit fini avec ses excipients et son conditionnement jusqu'aux nombreux contrôles qualité dont il fait l'objet avant d'entrer en commercialisation.

Les causes des indisponibilités de médicaments intervenant lors de sa production sont multiples et complexes à l'image du système de production. Par ailleurs, le système actuel implique une interdépendance entre les acteurs impliqués et une rupture intervenant sur un point particulier de la chaîne entrainera par « effet domino » des défaillances sur le reste du circuit de production.

Nous pouvons classer ces causes en 3 grandes catégories, même s'il faut garder à l'esprit que ces phénomènes sont la plupart du temps multifactoriels.

7.3.1.1 Les facteurs industriels des ruptures de médicaments :**7.3.1.1.1 La fragilité de l'Europe concernant l'approvisionnement de ses matières premières à usage pharmaceutique dans un système de plus en plus mondialisé :**

La fabrication des médicaments n'a pas échappé au phénomène de mondialisation de l'industrie qui correspond à l'intensification des échanges et de flux de marchandises à l'échelle mondiale. Cela aboutit à la formation d'un espace faisant intervenir des acteurs globaux et interdépendants.

Mais depuis plusieurs années on assiste à un bouleversement de la hiérarchie des puissances, et le marché des matières premières à usage pharmaceutique (substances actives et excipients) n'a pas été épargné par ce phénomène.

La pression imposée sur les prix et les coûts de ce marché à entraîné une délocalisation massive de la production des substances actives pharmaceutiques.

L'Agence Européenne du Médicament estimait en 2017 que 80% des fabricants de substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont localisés hors de l'espace économique européen. [27]

L'Académie nationale de pharmacie soulignait en 2013 dans ses recommandations sur les ruptures de médicament qu'il y a trente ans la part des matières actives pharmaceutiques fabriquées en dehors de l'Union européenne était de seulement 20%.

[28]

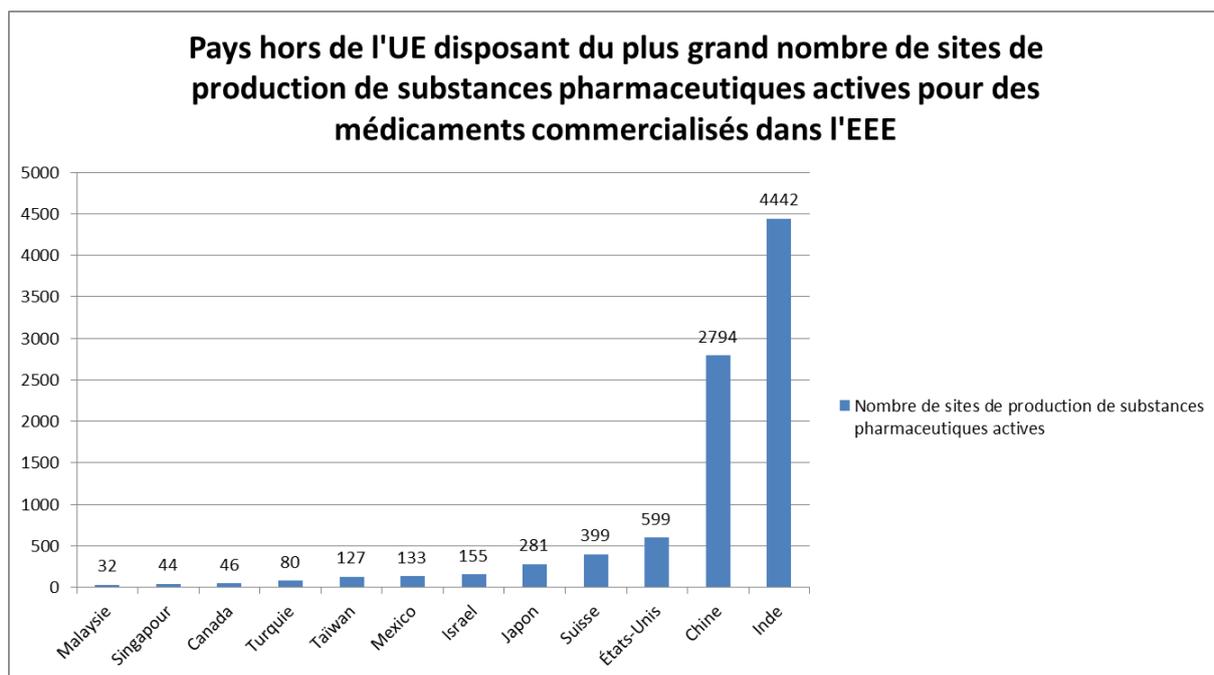


Figure 11 Les sites de production de substances pharmaceutiques actives hors UE au 30/07/2018 (source EudraGMDP)

Cette tendance est toujours d'actualité comme le montre ce graphique de l'EudraGMDP, (Figure 10) rapporté par la mission sénatoriale d'information en décembre 2018.

Les sites de production de substances actives sont majoritairement situés en Inde ou en Chine. [24]

Ainsi les grandes entreprises pharmaceutiques ont procédé à une rationalisation de leurs coûts de production en sous-traitant la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique à des pays disposant d'une main-d'œuvre moins onéreuse et dont les exigences réglementaires sont moins contraignantes.

Cette délocalisation s'explique par une augmentation des contraintes de production : le processus de fabrication d'un médicament est complexe et fait appel à de hauts niveaux de technicité particulièrement au niveau des étapes de synthèse des matières actives. Dès lors qu'une complication s'invite dans ce processus, le système est difficilement ajustable.

A cela s'ajoute un environnement réglementaire très exigeant en Europe. Ces exigences de normes sanitaires et environnementales, supposant pour les industriels des investissements lourds et coûteux, ont conduit ces derniers à délocaliser leurs activités dans les pays asiatiques (Inde, Chine principalement) où les coûts de production sont plus réduits, et les normes de responsabilité sociétale des entreprises (RSE), qui sont relatives à la protection de l'environnement et à la sécurité du personnel, sont moins drastiques.

En parallèle de cette délocalisation, on observe une concentration de la production entre seulement quelques fournisseurs. L'augmentation du niveau technologique requis pour la production de médicament entraîne une spécialisation des sites de production par types de procédés et de molécules fabriquées. Un rapport de 2011 de l'institut IMS a conclu que plus de 50% des produits inscrits en rupture d'approvisionnement sur la liste de la Food and Drug Administration (FDA) en octobre 2011, ne provenaient que de deux fournisseurs identifiés.

[29]

Cette concentration de la production implique en conséquence une grande fragilisation de la chaîne de fabrication lorsqu'elle doit répondre à des incidents techniques ou des défauts de qualité.

7.3.1.1.2 Des besoins difficiles à anticiper pour les industriels :

Le processus d'anticipation des volumes de vente de médicaments est basé sur principe de la *fourniture de produit sans commande* : c'est une vente sur stock. Il se différencie de la *fourniture de produits en réponse à une commande de consommateur*, tel que le modèle de l'industrie automobile : les stocks sont quasiment inexistantes et le délai de production du produit correspond au délai de fourniture.

[30]

Ce modèle de vente sur stock est basé sur 4 étapes clefs :

- *Les prévisions de vente* : leur détermination est primordiale pour garantir la réponse à la demande. Lorsqu'elles concernent des produits anciens bien établis, elles reposent sur l'historique des ventes qui permet de tenir compte des variations de consommation notamment saisonnières. Lors de situations exceptionnelles comme un arrêt prévu de la chaîne de production ou des campagnes publicitaires, ces prévisions de vente peuvent être ajustées. Elles sont en général faites sur 18 mois. Dans certains cas, ces prévisions peuvent être difficiles : c'est le cas pour les vaccins lorsqu'un pays décide de modifier son calendrier vaccinal ou la liste des vaccins obligatoires dans la mesure où la production d'un vaccin est longue (plusieurs mois voire années) et les prévisions de ventes sont alors difficiles à déterminer.
- *L'évaluation des capacités de production et des investissements* nécessaires à court, moyen et long terme.
- *La production réalisée sur la base de prévisions de vente* : c'est la production des matières premières (substances actives et excipients) puis de la production

pharmaceutique de la forme finale du produit avec l'approvisionnement en articles de conditionnement selon les références propres à chaque forme pharmaceutique et à chaque destination : pays, médicaments hospitaliers ou de pharmacie de ville.

Cette étape est celle qui fait intervenir le plus de contraintes réglementaires :

- les bonnes pratiques de fabrication (BPF) doivent être tenues à chaque étape et dépendent du pays destinataire des produits (même si elles sont proches d'un pays à l'autre, elles font l'objet d'inspection et ainsi un même site de fabrication peut être inspecté par plusieurs Etats selon les BPF en place dans chaque pays destinataire).
- La fabrication doit être conforme au dossier d'AMM de chaque pays destinataire. Les dossiers étant différents entre les pays, l'industriel devra respecter l'ensemble des dossiers soumis. En cas de modification d'un procédé de fabrication, l'industriel soumet pour accord ces variations de dossier aux agences de santé de chaque pays. Les délais d'accord de chaque pays peuvent alors varier de quelques semaines à plusieurs années.
- *La distribution des médicaments fabriqués* : C'est le stockage des médicaments chez le fabricant ou les grossistes et le transport vers les points de distribution finaux (officines, hôpitaux).

[30]

Le marché pharmaceutique mondial est en forte croissance, le LEEM a estimé en 2018 une croissance de 5% du chiffre d'affaires du marché mondial par rapport à 2017 pour atteindre le chiffre de 928 milliards d'euros. [31]

Une telle expansion couplée au processus complexe de détermination des volumes de vente rend difficile pour l'industrie du médicament l'ajustement de leur capacité de production. Cela va favoriser une gestion tendue des stocks de médicaments qui laisse une marge de manœuvre étroite pour les fabricants lors de variabilité de la demande.

De plus, l'apparition sur le marché des spécialités génériques et les importations parallèles de médicaments au sein des pays ont participé à déstabiliser les prévisions de vente pour les firmes pharmaceutiques.

Les enjeux industriels sont donc primordiaux pour réduire les risques de rupture : il s'agit d'investir dans de nouvelles capacités industrielles, de réduire les délais de production et d'accroître la productivité en diminuant la variabilité des étapes de production.

Or dans le système actuel, tous ces changements nécessitent des variations d'AMM dont la procédure administrative est lourde et doit être optimisée pour réussir à diminuer les délais de ces changements.

[30]

7.3.1.2 Les facteurs économiques :

7.3.1.2.1 Une perte d'attractivité du marché français pour les industriels du médicament :

Le marché du médicament est un marché compétitif, et la production en flux tendu mentionnée ci-dessus s'est généralisée dans les entreprises pharmaceutiques.

Les entreprises du médicament considèrent comme des postes de dépenses couteux la constitution de stock de sécurité ou le doublement des capacités de production, en désaccord avec leurs objectifs de rentabilité.

Ainsi, la limitation des stocks sert de levier d'économies pour les entreprises pharmaceutiques.

Cela aboutit à une concurrence forte entre les différents marchés nationaux pour l'accès aux médicaments en l'absence de convergence sur les prix des médicaments définis par chacune des autorités de régulation nationale.

Dans ce contexte, on observe une perte d'attractivité du marché pharmaceutique français par les entreprises pharmaceutiques qui ont tendance à privilégier les allocations de stocks dans les pays où les prix des médicaments sont supérieurs.

Ainsi lors du rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, les représentants des laboratoires via le LEEM ont reconnu que lors de tensions d'approvisionnement, par accroissement de la demande, concernant des petites entreprises disposants de quelques lignes de production, celles-ci vont privilégier l'approvisionnement prioritaire des pays qui pratiquent les tarifs les plus élevés. C'est la logique économique qui prévaut alors.

[24]

Alors que le dernier projet de loi de financement de la sécurité sociale prévoit pour 2020 920 millions d'euros d'économie sur le prix des médicaments français, ce phénomène ne risque pas de ralentir comme l'explique Anne Carpentier, directrice des affaires pharmaceutiques du LEEM, à La Revue Pharma. Cela pourrait favoriser l'exportation parallèle au profit de nos voisins européens où le prix des médicaments reste plus élevé. [32]

7.3.1.2.2 L'abandon de production de formes pharmaceutiques de faible rentabilité :

En lien avec le point précédent, il existe selon les industriels du médicament un effet de ciseaux entre la baisse continue du prix de certains médicaments et l'augmentation des coûts de production associés, notamment par l'introduction régulière de nouvelles obligations réglementaires telles que la mise en place de cotisations environnementales.

Ainsi pour certaines formes pharmaceutiques dont la fabrication s'avère coûteuse par les techniques de production en jeu, les titulaires de l'AMM peuvent abandonner leur production par souci de rentabilité.

C'est le cas de certains anticancéreux ou antibiotiques anciens dont le prix n'est pas actualisé ou non soutenu dans un marché toujours plus compétitif pour les produits nouveaux. Les marges dégagées par les industriels sont alors trop faibles pour que ceux-ci investissent dans des structures de production, et ce phénomène peut amener, à terme, à l'arrêt de leur commercialisation. [30]

Paradoxalement, en France, le Code de la Santé Publique par son article L. 5124-6 impose aux laboratoires titulaires d'AMM, qui ont la volonté d'interrompre provisoirement ou définitivement la production d'un médicament, d'en informer l'ANSM au moins un an avant la date prévue de l'arrêt de production. Cette mesure permet donc à l'ANSM de mettre en place des alternatives d'approvisionnement.

Mais ce dispositif n'est pas retrouvé au niveau européen, l'EMA n'incorporant dans son catalogue des médicaments en ruptures que les produits faisant état de ruptures de productions concernées par des défauts de qualité.

Ceci contribue à limiter la visibilité des ruptures au niveau européen et par conséquent leur anticipation ainsi que leur prévention.

7.3.1.3 Les causes réglementaires et les défauts de qualité :

7.3.1.3.1 Un cadre réglementaire complexe qui nuit à la flexibilité des industriels :

Depuis 20 ans, les normes réglementaires et de bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont en constante augmentation : les BPF sont passées de 50 à 300 pages, rendant la chaîne de production plus contraignante et coûteuse pour les industriels. [30]

S'ajoute à ces contraintes, la complexification des procédures administratives des variations d'AMM entre les Etats européens.

Par exemple, lors de l'ajout d'une nouvelle source d'approvisionnement en matière active, ou d'un changement de site de production d'un médicament, l'industriel doit le notifier dans le dossier d'AMM.

C'est-à-dire que pour les produits anciens gérés par des AMM nationales, les approbations de modification du dossier d'AMM (variations) se font au niveau national alors que les entreprises de productions sont internationales. Les variations décidées concernant alors tous les pays dans lequel le médicament est commercialisé, leur délai d'approbation dans chaque pays peut être extrêmement variable selon les états et chaque changement peut prendre jusqu'à cinq ans avant d'être validé. Dès lors, la mise en place de tels changements est très longue pour les fabricants, qui ne peuvent appliquer ces mesures que lorsque toutes les AMM nationales ont été validées.

7.3.1.3.2 Les ruptures de stocks liées à des défauts de qualité de fabrication :

En France, c'est la Direction de Surveillance du Marché de l'ANSM qui est en charge du traitement et de l'évaluation des signalements de défauts de qualité des médicaments qui lui sont transmis.

Les chiffres du rapport d'activité de l'ANSM en 2018 exposent une augmentation continue des signalements de défauts qualité : alors qu'ils étaient au nombre de 624 en 2004, ils représentent 1987 signalements en 2018. [33]

A la suite d'un signalement de défaut de qualité, l'ANSM peut mettre en place différentes mesures.

Le laboratoire en concertation avec l'ANSM peut réaliser un rappel de lot en utilisant le système de gestion du dossier pharmaceutique (géré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens).

Les principales causes de rappel de lots sont des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits.

Un exemple récent de rappel de lots par défaut de qualité a eu lieu lors de la mise en évidence par l'EMA d'impuretés considérées comme potentiellement cancérigène (la *N-nitrosodiméthylamine* ou NDMA) en juin 2018 dans le principe actif valsartan fabriqué par l'entreprise chinoise Zheijang Huahai. [34]

Puis par l'identification d'une impureté supplémentaire (la *N-nitrosodiéthylamine* ou NDEA) à la suite de contrôles qualité dans d'autres substances actives à base de *sartans* à noyaux tétrazole en novembre 2018.

Cela a entraîné des rappels de lots massifs par les laboratoires auprès des officines et des grossistes-répartiteurs sur les spécialités génériques à base de sartans (valsartan, irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan) : 60 à 70% des médicaments à base de valsartan (seul ou en association) commercialisés en France ont été impactés par ce défaut. L'approvisionnement de ces spécialités s'est alors vu grandement déstabilisé dans les officines. [35], [36]

L'ANSM peut aussi procéder à l'émission de « Rapid Alerts » Défaut Qualité pour informer les autorités compétentes des autres pays des évaluations et des décisions prises en relation avec des signalements de défauts qualité reçus. [33]

Néanmoins, la multitude des sites de productions de matières actives pharmaceutiques et leur délocalisation au profit des pays du sud-est asiatique, complique fortement le système d'inspection de ces sites par les autorités sanitaires.

Pour résumer, les ruptures d'approvisionnement qui dépendent d'une défaillance du circuit de production sont d'origines extrêmement diverses et sont liées à des problématiques globales en lien avec la mondialisation croissante de l'industrie pharmaceutique.

L'organisation du système, basée sur le principe de production à flux tendu, reste fragile. La concentration et la spécialisation des sites de production, les exigences réglementaires de plus en plus contraignantes et une demande mondiale en médicament toujours plus importante limitent les marges de manœuvre des laboratoires pour répondre aux besoins.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier les difficultés de production plus exceptionnelles causées par des événements majeurs comme les catastrophes naturelles :

- l'accident nucléaire de Fukushima au Japon en 2011 par exemple, a failli provoquer une rupture d'approvisionnement globale du sulfate de protamine utilisé comme inhibiteur de l'héparine pour des interventions chirurgicales en milieu hospitalier, par irradiation des élevages de saumons situés à proximité de la centrale nucléaire. [37]

- ou l'actuelle pandémie de Sars-cov-2 responsable de l'épidémie de COVID-19 qui pourrait fragiliser l'approvisionnement mondial en médicament par les restrictions de transports et l'augmentation des besoins mondiaux en médicament. [38]

Bien qu'aucun cas de pénurie de médicament en lien avec l'épidémie n'ait été signalé pour le moment en France ou en Europe, l'autorité américaine des produits de santé, la FDA, a indiqué le 28 février 2020 le cas d'un producteur de médicament, dont l'identité demeure confidentielle, confronté à une rupture de fabrication par l'indisponibilité d'une substance active issue d'un site de production touché par le virus.

L'autorité n'a pas communiqué plus de détails sur ce cas, mais a précisé que d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles pour ce produit. [39]

7.3.2 Les ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution

Nous avons vu que la répartition pharmaceutique française est composée de grands acteurs nationaux et multirégionaux et qu'elle représente plus de 80% de l'approvisionnement des pharmacies d'officines. Elle constitue donc le maillon principal du circuit de distribution du médicament.

Mais ce système n'est pas exempt de points de fragilité qui peuvent entraîner des situations de tensions au niveau de la chaîne de distribution.

7.3.2.1 *Le secteur français de la répartition pharmaceutique fragilisé par une situation économique précaire :*

La répartition pharmaceutique a pour but d'assurer l'approvisionnement continu et approprié des officines en médicaments sur le territoire national. Ce secteur est caractérisé par un nombre réduit d'acteurs qui sont soumis à des obligations de service public portant sur leurs stocks et les délais dans lesquels ils sont tenus d'effectuer les livraisons :

- Un référencement d'au moins 9/10^e des présentations des médicaments exploités en France, auxquels viennent s'ajouter les accessoires médicaux.
- Un stock disponible équivalent à au moins deux semaines de consommation de leur clientèle habituelle.
- La livraison de tout médicament en stock dans les 24 heures suivant la réception de la commande de l'officine.
- Concernant les spécialités appartenant à des groupes génériques, les grossistes doivent pouvoir approvisionner la spécialité de référence et au moins une spécialité générique.
- Dans le cadre d'un groupe générique sans spécialité de référence, les grossistes doivent pouvoir approvisionner au moins deux spécialités génériques.

[10]

Ces obligations de service public imposées à la répartition pharmaceutique française sont parmi les plus contraignantes d'Europe [40]:

Pays	Obligations de service public	Contenu
Allemagne	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration obligatoire d'exercice auprès du ministère de la Santé
Belgique	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration des zones géographiques d'activité • Détention d'un stock minimum • Délai de livraison inférieur à 24 heures (pour toute officine dans la zone d'exercice)
Espagne	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation administrative d'exercice • Détention d'un stock minimum • Fréquence de livraison minimum
France	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration des zones géographiques d'activité • Détention d'un stock minimum (2 semaines de consommation) • Référencement de 90 % des produits commercialisés • Délai de livraison inférieur à 24 heures (pour toute officine dans la zone d'exercice)
Italie	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation administrative d'exercice • Détention d'un stock minimum • Fréquence de livraison minimum
Pays-Bas	Non	N/A
Royaume-Uni	Non	N/A
Suisse	Non	N/A

Figure 12 Obligations de service public des grossistes-répartiteurs en Europe (source : Autorité de la concurrence)

Ces obligations ont un coût indéniable, mais impossible à déterminer précisément selon les acteurs concernés.

[12]

Les différents rapports disponibles constatent une détérioration économique du secteur depuis le début des années 2000.

Selon l'autorité de la concurrence qui cite la CSRP, l'activité des grossistes-répartiteurs français a connu un recul de chiffre d'affaires total d'environ 2 milliards d'euros entre 2010 et 2016 soit près de 11%. [41]

Cette dégradation selon l'autorité de la concurrence s'explique par plusieurs facteurs :

- La dépendance de la rémunération des grossistes-répartiteurs au prix des médicaments vendus : si le chiffre d'affaire cumulé des acteurs reste relativement stable, les marges dégagées et la rentabilité ne cessent de diminuer. La rémunération réglementée des répartiteurs est calculée à partir du prix du médicament remboursable. Mais la baisse de prix des médicaments, induite par les politiques publiques et la promotion du médicament générique, a affecté cette rémunération. Ainsi la distribution d'un médicament remboursable dont le prix baisse devient moins rémunératrice pour les répartiteurs mais toujours aussi coûteuse

notamment avec le développement des médicaments génériques nécessitant une augmentation des capacités de stockage.

- Ces faibles niveaux de marge augmentent la vulnérabilité des répartiteurs car ils ne leur permettent pas de compenser leurs charges et le coût des obligations de service public auxquelles ils sont tenus.
- La concurrence du canal de la vente directe : les frais fixes des répartiteurs sont plus importants que ceux des autres intermédiaires de la distribution en raison des obligations de service public, pour augmenter leur rentabilité ils sont donc dans l'obligation d'augmenter leurs livraisons. Par conséquent, toute perte d'activité au profit du canal de la vente directe est préjudiciable pour les répartiteurs.

[40]

7.3.2.2 Des contraintes de gestion de plus en plus lourdes pour les répartiteurs :

Le nombre de références de produits que les répartiteurs doivent gérer a augmenté significativement par l'apparition de nouvelles thérapeutiques innovantes et le développement des médicaments génériques. Aujourd'hui, les répartiteurs s'occupent d'un catalogue important et varié de références qui représente plus de 30 000 produits de santé dont 10 000 médicaments. Les contraintes relatives à cette augmentation sont donc plus élevées qu'auparavant avec un pool de produits très divers : de nombreuses spécialités génériques, l'augmentation des médicaments biologiques ou issus de biotechnologie, la gestion de médicaments à péremption courte ou de produits nécessitant des conditions de stockage et de transport particulières comme le respect de la chaîne du froid.

En parallèle, dans une logique amenée par un vieillissement de la population on observe une augmentation des traitements ambulatoires pour des maladies chroniques sévères ou graves. Les besoins thérapeutiques individuels prennent une part de plus en plus importante, et la gestion de thérapies ciblées nécessite pour les acteurs de la répartition pharmaceutique un challenge d'adaptabilité pour répondre à des besoins dispersés sur le territoire national.

Les obligations réglementaires imposées aux grossistes-répartiteurs par leurs missions de service public s'entrechoquent donc avec cette évolution.

En conséquence, le respect de ces missions implique des moyens financiers importants pour la répartition pharmaceutique notamment par la gestion coûteuse de produits innovants essentiels et peut fragiliser la sécurité d'approvisionnement lorsque ces derniers sont contraints, par soucis financiers, de procéder à une réduction de stock de ces produits.

[24], [30]

7.3.2.3 Le cas des exportations parallèles :

Le réseau de distribution du médicament peut être déstabilisé par le phénomène des exportations parallèles.

C'est la vente de médicaments vers des pays où les prix sont plus élevés, et par conséquent ces flux peuvent être plus rémunérateurs pour les acteurs de la distribution.

Le différentiel de prix entre les Etats peut ainsi conduire les distributeurs à acheter des médicaments sur des marchés aux prix pharmaceutiques les plus bas afin de les revendre sur des marchés plus rémunérateurs, le prix à l'exportation étant libre.

Ces exportations sont néanmoins considérées comme légales au regard du droit communautaire car elles sont compatibles avec le principe de libre circulation des marchandises dans le cadre des exportations au sein de la communauté européenne.

Les exportations effectuées depuis la France par les grossistes-répartiteurs ne sont à priori pas contrôlées, mais la réforme introduite par la loi du 26 janvier 2016 interdit toute exportation de médicaments figurant sur la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en rupture ou tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM.

Cependant, l'activité d'exportation des grossistes semble limitée comme démontrée dans le rapport d'information de la mission sénatoriale de 2018 : cette activité oscille entre 1,5% et 3% de leur chiffre d'affaire, avec une moyenne aux alentours de 2%.

Dans ce rapport, il est aussi précisé que toutes les organisations de grossistes-répartiteurs interrogées assurent n'exporter que lorsqu'elles peuvent garantir les demandes de leurs clients français. [24]

En fait, cette pratique comporterait des dérives effectuées par une catégorie particulière de grossistes-répartiteurs appelée « short-liners » qui ne détiennent pas physiquement en stock la collection requise par les obligations de service public et qui les revende ensuite à d'autres distributeurs en gros, notamment au sein de l'Union Européenne.

Les stocks destinés au marché français sont alors diminués et les risques de rupture se voient augmentés.

Les recommandations faites par cette mission d'information préconisent un renforcement des contrôles par l'ANSM des plannings d'exportations des grossistes-répartiteurs pour lutter contre ces pratiques.

La mise en place de la sérialisation, qui instaure un répertoire français des numéros de série unique des médicaments, devrait permettre de localiser une boîte de médicament à chaque étape de sa distribution et pourrait quantifier l'impact des activités d'exportation sur l'approvisionnement du marché français.

Pour les laboratoires pharmaceutiques, ces pratiques sont mal acceptées car ils disposent souvent d'une filiale dans le pays importateur et celle-ci est alors victime d'une concurrence qu'ils voient comme déloyale.

[24]

7.3.2.4 La question du contingentement des stocks attribués aux répartiteurs par les laboratoires :

Selon la chambre syndicale de la répartition (CSRP), le fonctionnement de la répartition pharmaceutique serait perturbé par la mise en place de « quotas » ou « contingentement » par les laboratoires pharmaceutiques depuis le début des années 2000 pour mieux maîtriser le flux de leurs produits sur les différents marchés.

Ainsi, les quantités de médicaments allouées aux grossistes sont définies unilatéralement par les laboratoires en fonction des parts de marché de chaque grossiste et tous médicaments confondus.

Par conséquent, les commandes passées auprès des fabricants ne se basent pas sur la demande créée par les pharmacies d'officine mais sur la quantité de médicaments dont chaque grossiste a accès.

Cela provoque des pics de commande, générés par la dépendance au rythme de livraison des laboratoires, qui déstabilisent l'ensemble de la chaîne de distribution.

La chambre syndicale de la répartition estime que les médicaments concernés par ces mesures représentent 54% du chiffre d'affaire de la répartition et environ 600 références.

Toujours selon la chambre syndicale, ces mesures seraient à l'origine de la moitié des ruptures d'approvisionnement au niveau de la répartition pharmaceutique.

Cela entraîne des situations où certaines commandes faites par les pharmacies d'officine peuvent être honorées par le canal de la vente directe des laboratoires aux officines, alors

que ces mêmes demandes ne sont pas possibles via le canal de la répartition pharmaceutique.

Dans un tel contexte, les grossistes et les laboratoires ont tendance à se rejeter la responsabilité des phénomènes de rupture. Ces relations difficiles entre acteurs de la distribution, et le manque de transparence de l'information délivrée aux pharmaciens d'officine entretiennent un climat de tension entre les différentes parties impliquées et une difficulté à évaluer l'importance de ces pratiques sur les tensions d'approvisionnement.

[24]

7.3.3 Synthèse : La chaîne de fabrication et de distribution du médicament et les points de fragilité associés :

[42]

- Au niveau des *sites d'extraction des matières premières* les phénomènes de ruptures peuvent découler :
 - D'une diminution des réserves en matières premières combinée ou non à une demande imprévue ou trop élevée.
 - De problèmes géopolitiques, climatiques ou économiques des pays producteurs.
 - De difficultés de transport des matières premières.
 - D'un défaut de qualité sur la matière première.
 - D'une suspension d'activité du fournisseur suite à une inspection.
 - De la concentration de la production.
- Ils peuvent aussi être rencontrés sur les *sites de synthèse du principe actif ou des excipients*, du fait de :
 - Défaillance momentanée de production.
 - Qualité insuffisante de fabrication par rapport aux exigences sanitaires.
 - Fermeture de sites de production après une inspection sanitaire.
 - De la concentration des sites de production.
- Au niveau des *usines pharmaceutiques de fabrication et/ou conditionnement* :
 - Une spécialisation trop poussée en cas de défaillance industrielle.
 - Problèmes techniques, qualitatifs, économiques, de non conformité des lots aux exigences de qualité.
 - Une augmentation des ventes imprévisible.

- Des délais techniques et administratifs.
- De la concentration des sites de production.

Des défaillances situées sur ces 3 points sont susceptibles d'entraîner des **ruptures de stock**.

- Dans les *centres de distribution de l'exploitant, qu'ils soient internes ou dépositaires* :
 - Principe de la gestion optimisée pour éviter le sur-stockage qui immobilise des capitaux et augmente le besoin en fond de roulement : gestion dite « à flux-tendu ».
 - Distribution sélective.
 - Exigence « zéro-défaut » de l'industrie pharmaceutique : un défaut de qualité dans un seul lot peut immobiliser la production de tout le médicament compte tenu des délais industriels.
 - Variation élevée de la demande.
 - Défaillances techniques et/ou informatiques.
 - Défaillance des transports.
- Les *grossistes-répartiteurs* :
 - Adéquation aux besoins locaux et gestion du stock.
 - Problème d'organisation entre les différentes plates-formes.
 - L'import/export au sein de l'Union Européenne.
- Au niveau des *pharmacies d'officine et des pharmacies à usage intérieur (PUI)* :
 - La sélection d'un unique GR par une pharmacie d'officine ou d'une PUI.
 - La constitution de stocks de précautions ou réserves par des officines non concernées par les ruptures.

Des défaillances sur ces 3 points sont susceptibles d'engendrer des **ruptures d'approvisionnement**.

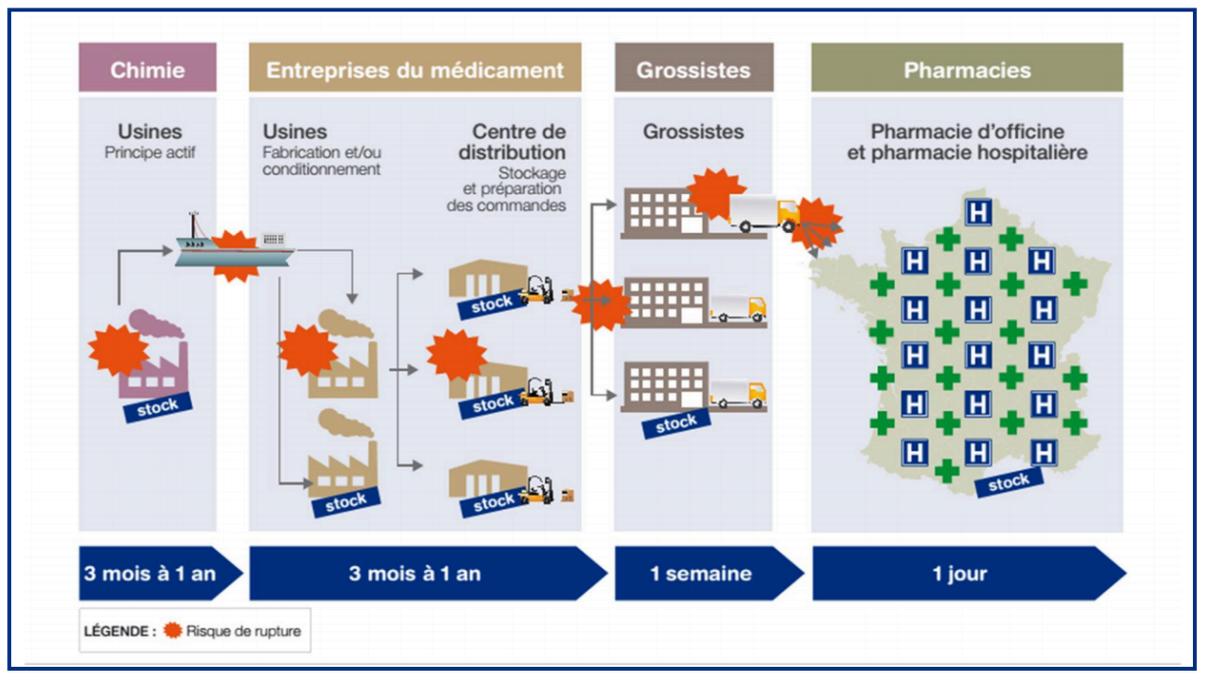


Figure 13 Les risques de rupture le long de la chaîne du médicament (source : LEEM)

[43]

7.3.4 Synthèse : 4 grandes causes de ruptures

On pourrait résumer ces points de ruptures en 4 grandes causes :

Des causes industrielles qui concernent le processus de fabrication du médicament :

- Un défaut de qualité des matières premières ou du produit fini.
- Un incident dans la chaîne de production : On pourrait illustrer cela avec l'exemple de la rupture d'approvisionnement de piperacilline en Allemagne depuis l'explosion du seul site de production chinois de la compagnie Qilu en Octobre 2016. [44]
- Une insuffisance en substances pharmaceutiques actives résultant d'un défaut de qualité du fournisseur ou d'un problème d'approvisionnement (production et livraison).

Des causes économiques :

- Une augmentation de la demande sans augmentation de la capacité de production.
- Une suspension ou un arrêt de commercialisation.

- Une allocation des stocks par les entreprises pharmaceutiques selon une évaluation du besoin par rapport à l'attractivité d'un marché.
- Une non-actualisation du prix d'anciens médicaments dans un marché compétitif qui conduit à des marges trop faibles pour les industriels pour investir dans des structures de production.
- Les baisses de prix en vue de réduire les dépenses de l'Etat et des organismes d'assurance maladie ont eu des conséquences sur les décisions stratégiques des firmes pharmaceutiques en vue de réduire les coûts et rationaliser la fabrication.

Des défaillances dans le circuit de distribution :

- Un problème dans la chaîne de transport.
- Un défaut d'information sur l'état des stocks.
- La distribution parallèle : légale mais qui engendre la mise en place de quotas par les industriels pour maîtriser les besoins correspondants aux marchés les plus rentables, et peut créer des tensions d'approvisionnement.

La mondialisation de l'industrie du médicament a favorisé ces risques en modifiant le circuit du médicament avec la délocalisation de la production des principes actifs et produits finis vers l'Asie : Inde, Chine et pays du sud-est asiatique avec souvent une concentration des sites de production, dans un principe de diminution des coûts et d'affranchissement des contraintes environnementales.

La complexification de la chaîne logistique (approvisionnement, production, distribution), et des prévisions de vente difficiles (variation des appels d'offre et impact des génériques) résultant de cette mondialisation augmentent les points de rupture de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Des causes réglementaires :

- Augmentation constante des normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et réglementaires.
- La complexification des traitements administratifs post-AMM sans coordination entre Etats : pour les produits anciens gérés par des AMM nationales chaque modification du dossier d'AMM décidée par les entreprises mondiales nécessite une approbation nationale.

- La mise en place d'exigences réglementaires propres aux nouveaux pays en voie de développement.
- Le durcissement des inspections.
- La sérialisation consécutive à l'application de la directive 2011/62/UE dite « Médicaments falsifiés » : à partir de février 2019 les entreprises du médicament doivent apposer sur le code datamatrix de chaque boîte de médicament un numéro de série unique en plus des précédentes informations. Le délai à l'application de telle mesure sur les systèmes d'impression entraîne des suspensions au niveau des chaînes de fabrication de conditionnement. [45]

L'enquête du LEEM sur les causes de rupture de médicaments entre septembre 2012 et octobre 2013 [43] :

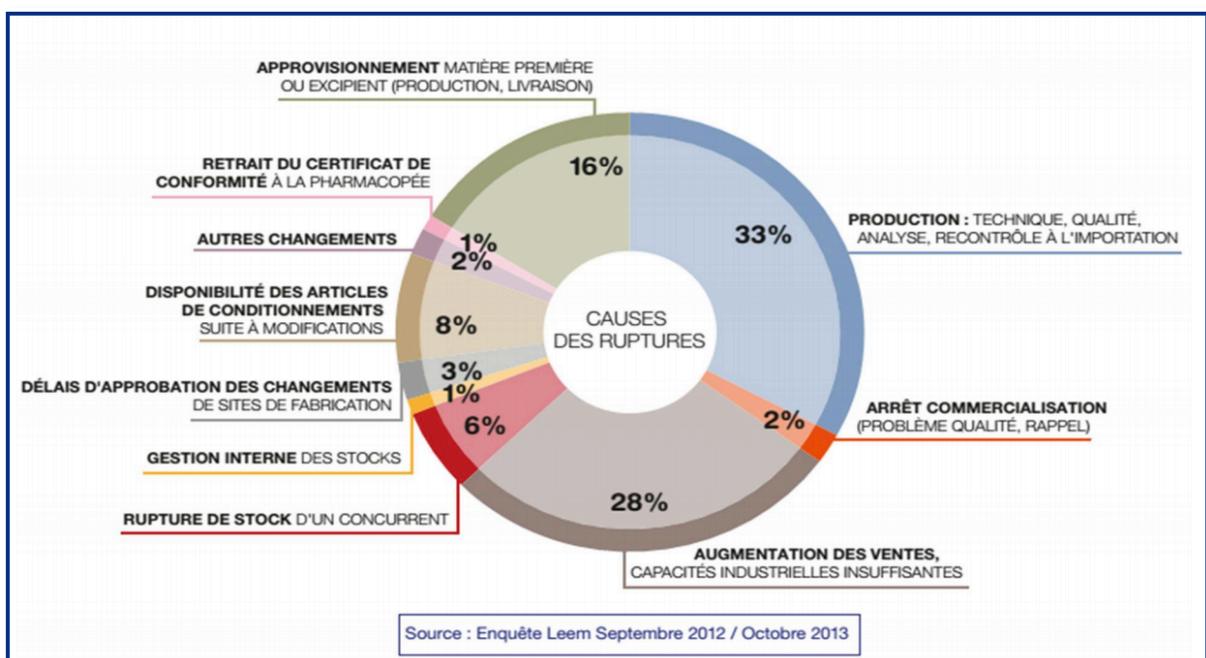


Figure 14 Causes des ruptures de médicaments (source : LEEM 2014)

L'enquête du LEEM nous montre que les principales causes de ruptures ont leur origine dans l'étape de production du médicament (33%), l'augmentation des ventes qui dépassent les capacités des industries du médicament (28%) et enfin un défaut d'approvisionnement de matière première (16%).

8 PARTIE 3. LES REPERCUSSIONS DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT

8.1 DES CONSEQUENCES DIFFERENTES SELON LA NATURE DES MEDICAMENTS

Nous avons vu qu'aucune catégorie de médicament n'est épargnée par le phénomène des ruptures.

Les conséquences de ces ruptures ne seront pas les mêmes selon la nature du médicament et son importance dans la prise en charge thérapeutique.

Pour lutter et prévenir efficacement les risques liés aux ruptures des médicaments les plus importants, l'identification de leur intérêt dans l'arsenal thérapeutique est primordiale.

Différentes notions concernant l'intérêt thérapeutique des médicaments ont donc été définies pour pouvoir identifier différents groupes selon l'impact de l'interruption de leur traitement.

8.1.1 Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

Ils sont définis par la loi du 26 janvier 2016 n°2016-41 à l'article 151 comme les « médicaments ou classes de 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, ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponible en quantité suffisante sur le territoire ».

[21]

Ces MITM sont identifiés dans la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, définie par l'arrêté du 27 juillet 2016. [46]

Les difficultés ou ruptures d'approvisionnement concernant les MITM sont répertoriées dans une liste actualisée par l'ANSM, accessible par tous sur son site internet. [47]

8.1.2 Un risque hiérarchisé face aux ruptures de production

En 2014, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a publié une analyse de risque à l'attention des exploitants pour hiérarchiser les risques face aux ruptures de production de médicaments. [48]

Ces préconisations permettent de déterminer l'impact en terme de santé d'une rupture de production d'un médicament.

Ainsi en croisant les risques pour le patient en cas d'interruption de traitement et la probabilité de rupture pour un produit donné, ce document établit trois niveaux d'urgence et des plans de réponse face aux ruptures de production.

Ce document a été élaboré en suivant 4 étapes :

- 1) L'identification du niveau de risque pour le patient selon l'usage thérapeutique d'une spécialité en rupture et les alternatives disponibles.
- 2) La probabilité de rupture de production d'une spécialité.
- 3) Ces deux points sont croisés pour établir une hiérarchisation du risque en 3 niveaux de priorité.
- 4) La mise en place de différents contrôles selon les priorités de risque établies.

L'EMA a donc publié des préconisations de mesures à mettre en place pour les exploitants selon les 3 niveaux de risque identifiés :

Niveau 1 : il concerne les traitements vitaux ou cruciaux sans alternative à fort risque de rupture. Les mesures préventives associées comprennent la constitution de stocks de sécurité, le « multisourcing » c'est-à-dire la multiplication des fournisseurs d'un produit donné, l'augmentation des capacités de production, un plan de communication et la sécurisation des transports.

Niveau 2 : il concerne les produits essentiels à faible probabilité de rupture ou tous les autres types de médicaments à probabilité importante de rupture. Les mesures associées sont le « multisourcing » et le renforcement des procédures qualité.

Niveau 3 : pour toutes les autres situations, dans ce cas le risque de rupture est jugé acceptable et aucune mesure particulière n'est recommandée.

[48]

8.2 LES CONSEQUENCES POUR LES PATIENTS

Ces difficultés d'approvisionnement posent la question de la prise en charge optimale des patients concernés par ces ruptures.

Ainsi dans certains cas elles peuvent entraîner une interruption ou un report du traitement qui peut avoir des conséquences immédiates plus ou moins graves pour les patients.

De plus, il ne faut pas oublier les effets indésirables entraînés par les solutions de substitution lors d'un changement de classe thérapeutique dans le cadre d'un contexte de rupture.

Les répercussions pour les patients, compte tenu de la nature des ruptures qui touchent toutes les classes thérapeutiques, sont très variées et dépendent de :

- La gravité de la pathologie.
- Des caractéristiques propres au patient : profil individuel de tolérance, phénotype d'élimination, co-morbidités et traitements associés.
- La durée de la rupture.
- La substitution et ses conséquences : risque d'erreur d'administration, tolérance, efficacité.

[30]

Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie du 20 juin 2018 distingue deux types d'effets sur l'efficacité des traitements proposés aux patients concernés par ces ruptures [30] :

- Les *effets d'absence* : Ce sont les répercussions de la non-délivrance aux patients du médicament.
- Les *effets de substitution* : Ce sont les effets indésirables propres au médicament délivré aux patients en remplacement de la spécialité en rupture d'approvisionnement.

Ces deux effets sont la plupart du temps fortement liés du fait que face à une rupture, les professionnels de santé cherchent en premier recours une alternative thérapeutique afin de minimiser les risques pour les patients.

Le manque d'études et les difficultés méthodologiques pour mettre en relation des conséquences cliniques à une rupture de médicament participent à une sous-estimation de ces effets.

8.2.1 Les effets d'absence de prise du traitement

Les conséquences d'une non-administration de traitement sont très variables et dépendent de la pathologie traitée.

Heureusement la plupart du temps, si le délai entre la non-administration et la reprise du traitement est suffisamment court, les répercussions pour la santé du patient sont minimales voire inexistantes.

Si la durée de rupture est plus longue et nécessite la prise d'un traitement de remplacement, plusieurs cas de figure se présentent pour les soignants :

- La substitution de la spécialité de référence par un principe actif aux doses identiques, par exemple un générique dans le cas d'une rupture de la spécialité de référence ou un générique d'un autre laboratoire dans le cas d'une rupture d'un générique. Dans ce cas les conséquences seront nulles à moins d'un défaut d'observance par changement d'habitude pour le patient.
- Si ce cas de substitution est impossible il faudra utiliser une molécule de la même classe thérapeutique, par exemple la substitution de deux statines.

Dans ce cas, si l'équivalent thérapeutique présente un profil d'élimination différent de la molécule prescrite, les capacités individuelles de métabolisme et d'élimination du patient peuvent jouer un rôle qu'il faudra prendre en compte. Par exemple dans le cas de substitution d'un médicament à métabolisme rénal par un médicament à métabolisme hépatique chez un insuffisant hépatique. Et cela d'autant plus dans le cadre de médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE).

- Dans le cas d'une rupture concernant un médicament indispensable ou essentiel : Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques et donc les conséquences de son indisponibilité peuvent être très sévères avec une perte de chance pour le malade.

Comme le souligne le rapport de l'Académie de Pharmacie, dans les dernières Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPV) ne sont pas mentionnés les conséquences d'un « non-usage » alors qu'il pourrait être considéré comme l'étape ultime du mésusage.

[30]

8.2.2 Les effets de substitution

Si pour les soignants et le patient le fait d'avoir une solution thérapeutique de remplacement est un soulagement, les risques d'effets indésirables ou d'erreur ne sont pas absents.

Cette stratégie mène le plus souvent à courir un certain nombre de risques dont :

- Le recours à des alternatives moins efficaces et/ou plus toxiques.
- Utiliser des protocoles non approuvés par les guidelines nationales ou locales de prise en charge, qui augmentent le risque d'erreur de prescription et d'administration.
- L'emploi de substituts mal adaptés à l'état du patient.

- Compromettre les interprétations d'essais cliniques de comparaison entre médicaments lorsque dans le groupe contrôle les patients ne reçoivent pas le traitement prévu.
- Dans le cadre de l'antibiothérapie, la modification de l'écologie bactérienne dans un établissement qui peut remettre en cause les stratégies d'utilisation des antibiotiques mises en œuvre.
- Le recours à des produits d'importation étrangers qui augmentent le risque d'erreur d'administration : les produits utilisés sont étiquetés en langue étrangère, leur concentration ou leur mode d'administration peuvent être différents du médicament en rupture.

[30]

8.2.3 Une qualité de vie dégradée

Les régulières pénuries de Sinemet ©, un antiparkinsonien composé d'une association de *carbidopa* et de *levodopa*, depuis 2017 ont fait tirer la sonnette d'alarme aux associations de patients comme le montre le communiqué de presse de l'association France Parkinson. [49] Ainsi une interruption de traitement de quelques heures peut dégrader la qualité de vie des patients, par une recrudescence des akinésies (lenteur des mouvements), des raideurs musculaires spécifiques et des tremblements au repos.

La maladie de Parkinson toucherait plus de 200 000 patients en France. [49]

Des indisponibilités de certaines formes galéniques peuvent aussi altérer la qualité de vie de certains patients. On peut le constater avec les difficultés d'approvisionnement régulières de la spécialité Ganfort© sous forme unidoses (association de *bimatoprost* et de *timolol*) utilisée dans le traitement du glaucome à angle ouvert (GAO).

La spécialité sous forme unidoses à l'avantage de ne pas présenter le conservateur *chlorure de benzalkonium*, cette forme galénique étant un traitement de choix chez les patients présentant une allergie aux ammoniums quaternaire.

Dans un contexte de rupture d'approvisionnement ces patients se retrouvent quelques fois contraints d'utiliser la forme flacon contenant ce conservateur et pouvant leur être préjudiciable en cas de non-observance du traitement.

Un témoignage de patient concerné par ces effets indésirables peut-être retrouvé dans l'article du Télégramme du 11 février 2019. [50]

De plus, le chlorure de benzalkonium peut, comme le montre une étude française de 2010, favoriser la dégradation du film lacrymal et entraîner des irritations oculaires favorisant l'arrêt

du traitement et altérant la qualité de vie des patients concernés par les formes contenant ce conservateur. [51]

8.2.4 Des pertes de chance thérapeutiques

Dans certains cas, ces phénomènes de pénurie peuvent s'accompagner de pertes de chance thérapeutiques pour les patients.

Ce phénomène reste limité dans le cadre de la pharmacie d'officine, et souvent les exemples les plus flagrants sont retrouvés en cancérologie et en pharmacie hospitalière, où ces situations peuvent devenir potentiellement dramatiques :

- La pénurie de BCG intra-vésical (Bacille de Calmette et Guérin) dans le traitement adjuvant de certaines tumeurs de la vessie :

Le docteur Yann Neuzillet, chirurgien urologue, dans le rapport de la mission sénatoriale du 27 septembre 2018, présente les risques résultant d'une pénurie de BCG dans le traitement adjuvant de tumeurs de la vessie suite à l'arrêt de production de la spécialité Immucyst© par le laboratoire Sanofi-Pasteur. [24]

Les produits présentés comme bio-équivalents utilisés en substitution du BCG présenteraient des caractéristiques d'efficacité et de tolérance clinique différentes de celui-ci. Cela aurait entraîné une « *augmentation du nombre d'interventions justifiées par des récurrences de tumeur de vessie et à leur progression au stade infiltrant le muscle vésical.* »

Il y aurait alors eu des augmentations d'opérations d'ablation totale de la vessie par rapport à la précédente prise en charge par la spécialité BCG. [24]

Le BCG intra-vésical est un médicament indispensable dans le traitement des cancers de la vessie sans atteinte du muscle vésical (4000 cas/an en France) qui présente un taux de réussite (absence de récurrence tumorale à 2 ans) de 35%. L'alternative reconnue au BCG est la cystectomie, aux conséquences très lourdes pour le patient et au coût élevé.

Le traitement de substitution utilisait 6 injections intra-vésicales hebdomadaires de mitomycine C (40mg) et gemcitabine (1000mg) avec 38% d'absence de récurrence tumorale à 2 ans. Comme la mitomycine se retrouve fréquemment indisponible, le docétaxel est utilisé en substitution. Bien que les résultats d'efficacité semblent comparables, la tolérance est moins bonne pour le docétaxel et a entraîné l'abandon du traitement chez certains patients. [30]

- Les pénuries de médicaments du système cardiovasculaire :

Le nombre élevé de patients concernés et l'augmentation de la fréquence de CIP en rupture dans cette classe en fait un problème de santé publique important.

Une étude américaine de 2016 en a synthétisé les principaux risques. [52]

Dans cette étude les auteurs alertent sur les difficultés de quantification des effets indésirables liés aux pénuries de médicament sur les patients en raison de l'absence d'un système national obligatoire de déclaration des effets indésirables aux USA.

Les erreurs liées à l'administration de médicaments importés dans le contexte de pénurie et étiquetés en langue étrangère présentent aussi un risque avéré selon l'étude et un clinicien sur cinq a signalé un préjudice pour le patient en raison d'une pénurie.

Ils rapportent aussi des effets indésirables après administration d'une héparine préparée incorrectement dans le contexte d'une pénurie de préparations pré-mélangées, ainsi que 2 décès dus à une pénurie d'épinéphrine.

Les conséquences de ruptures en médicaments injectables majeurs utilisés dans les pathologies cardiovasculaires sont étudiées dans une autre étude de 2014 : Par exemple, une rupture en furosémide injectable peut être préjudiciable pour le patient car malgré l'existence d'autres diurétiques injectables ou oraux ils peuvent être moins efficaces dans certains cas : si la clairance rénale du patient est inférieure à 30 ml/min, le furosémide est efficace alors que l'hydrochlorothiazide est sans effet. Dans le contexte d'une rupture en furosémide il faut alors mettre en place des protocoles d'association de diurétiques mal validés, compliquant le schéma thérapeutique et le suivi des patients. [53]

8.2.5 Le cas des vaccins : la question de la couverture vaccinale

La stratégie vaccinale mise en place par les autorités sanitaires nécessite, pour une efficacité maximale, une couverture la plus vaste possible de la population. Or, dans ce cas particulier, le problème d'indisponibilité s'entrechoque avec cette stratégie.

La Haute Autorité de Santé a publié en décembre 2017 un rapport sur la vaccination contre les infections à pneumocoque dans le contexte de pénurie de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent. [54]

Dans ce rapport l'HAS regrette les épisodes répétés de rupture d'approvisionnement et estime « que la pénurie en vaccin pneumococcique est inacceptable d'un point de vue de santé publique » car cette situation fait suite à des choix stratégiques des laboratoires exploitant les vaccins en pénurie. [54]

En effet cette situation entraîne une baisse de la couverture vaccinale qui peut être préjudiciable pour les populations les plus vulnérables : les patients immunodéprimés ou les patients ayant des comorbidités et présentant un risque élevé d'infection à pneumocoque.

De plus, la qualité de vie des patients ne pouvant être vaccinés et qui nécessitent une vaccination collective de leur entourage se retrouvent être fortement compromise dans le contexte d'une pénurie de vaccin, la seule solution étant la mise à l'écart de leur entourage.

8.2.6 Des alternatives thérapeutiques qui peuvent être source de confusion ou d'erreurs

Pour le pharmacien d'officine ainsi que l'ensemble des équipes soignantes qui font face à ces ruptures dans la chaîne d'approvisionnement, l'importance de l'information lors de la délivrance et l'administration du médicament est primordiale.

Il arrive que les solutions de remplacement dans le cadre d'une rupture soient ainsi sources d'erreurs de délivrance.

Dans le domaine de la pédiatrie par exemple, les formulations sont déjà peu nombreuses en situation normale et il arrive que dans des situations de rupture d'approvisionnement les soignants doivent faire appel à des préparations extemporanées ou des préparations magistrales multipliant le risque d'erreurs d'administration.

Un exemple flagrant d'erreur de préparation est rapporté dans une étude lors d'une préparation d'une suspension d'oméprazole pédiatrique aux Etats-Unis : Alors qu'elle est habituellement préparée avec du bicarbonate de sodium injectable, lorsque celui-ci était en rupture la pharmacie d'officine chargée de la préparation a voulu utiliser du bicarbonate de sodium en comprimés, mais a accidentellement utilisé du baclofène rangé alphabétiquement à côté du bicarbonate.

Cette erreur a déclenché une encéphalite grave, des crises comitiales et une détresse respiratoire liée à la toxicité du baclofène chez le nourrisson de 4 mois.

Cet exemple heureusement isolé illustre la complexité des problèmes d'approvisionnement dans un circuit de délivrance déjà normalement soumis aux erreurs de délivrance qu'elles soient humaines ou matérielles. [55]

Lors des récentes tensions d'approvisionnement en corticoïdes en France, le rôle lors de la délivrance des équipes officinales a été primordial dans le cadre de plans de posologie décroissants en situation de rupture de certains dosages de prednisone.

Dans le cadre de prescriptions en milligrammes, le rappel le plus clair possible à l'officine de la posologie en nombre de comprimés aux patients est nécessaire pour limiter les erreurs d'administrations.

8.3 LES CONSEQUENCES FINANCIERES

8.3.1 Pour l'assurance maladie :

Même si la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) déclare, à la mission sénatoriale de 2018, ne pas être en capacité d'estimer globalement le coût que lui impose la gestion des pénuries, dans la mesure où il n'existe pas de codage permettant de suivre spécifiquement et d'identifier les médicaments utilisés dans le cadre de ruptures, on peut affirmer que cela représente un surcoût financier important pour la caisse lorsque les indisponibilités de médicament nécessitent :

- Le recours à des traitements de substitution plus onéreux.
- L'importation de médicaments dans un cadre financier moins avantageux que celui initialement négocié par l'assurance maladie avec le laboratoire défaillant.

[24]

8.3.2 Pour les laboratoires :

Le surcoût financier pour les laboratoires apparaît important en raison du temps passé pour la gestion des pénuries et des moyens humains et matériels impliqués.

Ainsi, les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement, les services d'assurance qualité, les départements d'information médicale, les services de communication et les pharmaciens responsables sont impliqués dans les mesures consacrées à la prévention et à la gestion de ces situations.

Dans le rapport de la mission sénatoriale le LEEM estime que, chaque semaine, 5 à 25 heures mobilisent l'ensemble des acteurs dans des réunions de suivi, ou des réunions opérationnelles en cas de crise.

Auxquelles il faudrait ajouter le temps et le coût consacrés aux différentes tâches qui découlent de la gestion des pénuries pour les laboratoires :

- La mise en place des actions de contingentement.
- L'envoi de notifications à l'ANSM et à la réponse aux échanges ultérieurs.
- La rédaction de documents d'information médicale.
- La communication destinée aux professionnels de santé, aux grossistes-répartiteurs et aux médias.
- La réponse aux besoins d'approvisionnement des pharmaciens.
- La réalisation de dépannages d'urgence.

Pour tenter d'en apprécier l'importance, l'AP-HP a estimé le coût de l'activation de la « clause d'achat pour compte » des marchés hospitaliers. Cette clause contractuelle stipule que si un médicament est en rupture, c'est le fournisseur ayant remporté le marché qui doit fournir les quantités demandées même s'il les paye plus cher en s'approvisionnant auprès d'un autre fournisseur.

La mission sénatoriale rapporte qu'en 2011, ce surcoût pour les laboratoires défaillant s'élevait à 1 302 007 euros.

[24]

8.3.3 Pour les officines :

Les conséquences économiques causées par les ruptures d'approvisionnement sont difficilement chiffrables pour les pharmacies d'officine.

Cependant plusieurs éléments peuvent expliquer l'augmentation des coûts lors de la gestion ces situations :

Une augmentation des coûts directs qui découlent :

- Des ventes perdues.
- Des baisses de remise en cas de substitution impossible, ou si le pharmacien doit s'approvisionner dans une autre marque de génériques avec des conditions de remise plus faibles.
- De la substitution d'un générique vers un princeps plus coûteux.
- De la baisse de la rémunération sur les objectifs de santé publique.

En 2019, la société de services Offisanté a estimé sur une période de douze mois, la valeur du manque à gagner résultant des ruptures d'approvisionnement pour une officine de taille moyenne (chiffre d'affaire de 1,6 millions d'euros). En considérant les 500 premières spécialités en rupture d'approvisionnement et en prenant compte du nombre de jours de ruptures et des ventes moyennes mensuelles de ces spécialités, il en ressort une perte sèche de chiffre d'affaire pour l'officine de 8 314 euros soit 0,52% de son chiffre d'affaire.

[56]

On observe aussi une augmentation des coûts indirects liée au temps passé à la recherche d'alternatives thérapeutiques. Une étude menée par le Groupement pharmaceutique de l'Union Européenne (GPUE) a montré qu'en 2018 les pharmaciens européens ont consacré en moyenne 5,6 heures par semaine à la gestion des pénuries. [57]

9 PARTIE 4. LA LUTTE CONTRE LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT

9.1 HISTORIQUE DES PRINCIPALES MESURES REGLEMENTAIRES MISES EN PLACE EN FRANCE

9.1.1 Les mesures pionnières : de 2001 à 2012

Les premières dispositions relatives à la lutte contre les ruptures sont mises en place par le parlement européen dans la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001.

L'article 81 de ce texte prévoit que « 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 État 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'État membre concerné. »

[58]

Cette mesure est complétée trois ans plus tard par l'article 23*bis* de la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 qui stipule que tout titulaire d'une AMM est tenu de prévenir l'autorité compétente de l'Etat membre en cas d'arrêt de mise sur le marché dans l'Etat membre concerné qu'il soit provisoire ou définitif. Cette notification doit être effectuée au plus tard deux mois avant l'interruption de mise sur le marché.

Des dispositions communautaires complémentaires renforcent l'obligation des fabricants de médicament d'informer l'agence européenne du médicament (EMA) ou les autorités nationales compétentes de l'indisponibilité d'un produit lorsque celle-ci résulte d'un défaut de fabrication ou d'un arrêt de commercialisation temporaire ou définitif dans un délai de deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché.

[59]

Au niveau du droit français, ces directives seront transposées timidement et il faudra attendre 2011 pour observer un vrai plan d'action de lutte contre les ruptures qui met en place des obligations de service publique pour les exploitants et les distributeurs ainsi que des sanctions en cas de carence.

Face à la multiplication des ruptures d'approvisionnement, le renforcement de l'arsenal juridique français en la matière intervient avec la loi dite « Médicament » du 29 décembre 2011 par le ministre de la Santé de l'époque, Xavier Bertrand. Cette loi complète le dispositif

réglementaire de prévention et gestion des ruptures et établit les dispositions suivantes dans le code de santé publique :

- L'extension du délai d'information de l'ANSM, auquel est tenu l'exploitant avant de suspendre ou d'arrêter la commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternative disponible, de six mois à un an. [60]
- Un système d'astreinte pour les grossistes-répartiteurs pour répondre aux besoins urgents de médicaments en dehors des jours d'ouverture généralement pratiqués sur leur territoire de répartition. [61]
- La définition d'obligations de service public pour les grossistes-répartiteurs qui sont tenus d'assurer l'approvisionnement continu du marché national de façon à assurer les besoins des patients de leur territoire de répartition. [62]
- Des sanctions financières décidées par l'ANSM en cas de manquement aux obligations de signalement de rupture de stock par les exploitants et aux obligations de service public attribuées aux grossistes-répartiteurs. [63]

Un an plus tard, est introduite dans le droit français la définition de rupture d'approvisionnement par le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. [20]

La France est le seul Etat-membre de l'UE avec la Roumanie et la Slovénie à avoir établi une définition légale d'une rupture d'approvisionnement, à l'heure actuelle il n'existe aucune définition harmonisée de la rupture d'approvisionnement d'un médicament au niveau européen.

La Roumanie définit une situation de rupture comme la « diminution du stock au niveau national d'une spécialité pharmaceutique à concentration déterminée (soit l'ensemble des médicaments comprenant la même substance au même dosage) pendant sept jours consécutifs, en-deçà de la rotation mensuelle moyenne du stock. »

La Slovénie définit la rupture d'approvisionnement d'un médicament comme « l'état du marché dans lequel les entités commerciales responsables de l'approvisionnement du marché échouent à fournir les quantités requises du médicament dans un délai approprié. » Cette définition s'applique à l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution (fabricants, titulaires d'AMM, grossistes et pharmacies). [24]

Ce même décret va poser les bases réglementaires permettant la sécurisation et la fluidification du circuit de distribution via plusieurs mesures :

- La mise en place de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens en cas de rupture confirmée par les grossistes répartiteurs afin de permettre un approvisionnement d'urgence. [64]

- La définition précise des obligations de service public appartenant aux grossistes-répartiteurs : ils doivent détenir un stock de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France dans des volumes leur permettant de satisfaire la consommation de leur clientèle habituelle pour une durée d'au moins deux semaines. Ils sont tenus d'honorer les commandes passées par les pharmacies dans un délai de 24 heures.

[65]

- L'obligation pour les exploitants d'assurer un approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs afin que ces derniers assurent leurs obligations sus-mentionnées.

[66]

9.1.2 En 2016, un renforcement de l'arsenal juridique face au manque d'efficacité des mesures à travers la notion de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)

Malgré les différentes mesures prises, les signalements de rupture ou risque de rupture restent toujours aussi élevés en 2015 et amènent les pouvoirs publics à réexaminer le dispositif réglementaire.

Le renforcement de ce dispositif intervient avec la loi « Santé » du 26 janvier 2016 complétée par son décret d'application le 20 juillet 2016. [67]

Cette loi introduit dans le Code de Santé Publique un chapitre « Ruptures d'approvisionnement de médicament » qui pose de nouveaux jalons réglementaires :

- La définition des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)
- Le renforcement des obligations aux titulaires d'AMM et entreprises pharmaceutiques exploitant les médicaments.
- La publicité sur le site de l'ANSM de la liste des MITM en rupture ou pour lesquels un risque de rupture a été signalé.
- Les exploitants des MITM sont désormais tenus de mettre en place un Plan de Gestion des Pénuries (PGP) pour prévenir et pallier une rupture de stock de MITM.
- La mise en œuvre de mesures d'urgence pour les pharmacies à usage intérieur (PUI) pour limiter les effets de rupture : permettre la vente au détail au public de certains médicaments figurant sur la liste des MITM en situation de rupture ou risque de rupture.
- Ainsi que l'établissement de mesures d'urgence pour les pharmacies d'officine pour permettre la dispensation de médicaments disposant d'une

autorisation d'importation délivrée par l'ANSM pour remédier à une rupture de MITM.

- L'interdiction pour les grossistes-répartiteurs de procéder aux exportations de médicaments figurant sur la liste publiée par l'ANSM des MITM en rupture ou risque de rupture ou leur vente aux distributeurs en gros à l'exportation. [67]

9.2 LES PLANS DE GESTION DE PENURIE (PGP)

C'est une spécificité française fixée par les arrêtés des 26 et 27 juillet 2016 et exigible depuis le 22 janvier 2017 qui concerne les MITM dont la rupture ou le risque de rupture présente un risque grave et immédiat pour les patients.

On considère qu'environ la moitié des MITM déclarés font l'objet d'un PGP.

Les médicaments qui doivent faire l'objet d'un PGP sont identifiés selon plusieurs critères :

- L'existence ou non d'une spécialité de remplacement (générique ou princeps).
- Les besoins thérapeutiques pour ce médicament.
- La part de marché de l'industriel.
- Les éventuels points de fragilité sur la chaîne d'approvisionnement.

Le PGP est préparé à l'avance par l'exploitant en prévision d'une éventuelle rupture de stock. Il est conservé dans l'entreprise et remis à l'ANSM sur demande.

Il contient :

- Des informations sur le produit : classe thérapeutique, usage, parts de marché, nombre d'acteurs sur ce marché, canaux de distribution.
- L'identification des alternatives disponibles dans son domaine thérapeutique.
- Les conditions de sa substitution.
- Une revue hebdomadaire des stocks.
- Une analyse de risque qui détermine les fragilités au long de la chaîne de production : localisation des fournisseurs de principe actif, identification des étapes de fabrication les plus critiques, durée du cycle de production, modalités de transport, antécédents de rupture.

L'intérêt de ces PGP est d'augmenter l'efficacité de la réponse à une rupture et limiter leur impact. C'est un outil d'aide à la décision pour le laboratoire qui facilite la coordination des différents départements impliqués (affaires industrielles, « supply chain », direction médicale, pharmacovigilance etc....). [68]

9.3 DP- RUPTURE

Expérimenté depuis mars 2013, le DP-rupture est un dispositif intégré au Dossier Pharmaceutique (DP) développé par l'ordre national des pharmaciens pour améliorer la transmission de l'information sur les ruptures entre les acteurs du circuit d'approvisionnement du médicament et assurer ainsi la meilleure gestion de ces ruptures. Il n'agit pas sur les causes des ruptures en elles-mêmes. (Voir **Annexe 2**)

Il est à ce jour généralisé sur l'ensemble du territoire français, avec un déploiement dans 15 327 officines en mars 2020.

Ce module est alimenté par les logiciels de gestion de l'officine dès lors que le pharmacien ne peut s'approvisionner en un médicament pendant 72 heures. Une déclaration automatique de rupture est alors générée par le logiciel. Une déclaration via formulaire est aussi possible le cas échéant.

Sur ce signalement est indiqué : le code CIP du produit, l'indication du centre grossiste-répartiteur concerné, la date du dernier approvisionnement.

Il est aussi accessible par les pharmaciens de PUI via un site dédié (« web-service »).

Cette déclaration est alors signalée au laboratoire exploitant concerné par l'intermédiaire de son pharmacien responsable et aux autorités de santé : ANSM et ARS.

Les déclarations couvrent l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché en ville et pas seulement les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

En retour de leur déclaration, les déclarants ont accès aux informations fournies par le laboratoire exploitant prévues par le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain : date de retour prévue, médicaments alternatifs.

Cet outil permet la quantification des ruptures d'approvisionnement : les classes thérapeutiques touchées, le taux de rupture, les durées moyennes et médianes de ces ruptures.

L'ANSM gère les ruptures ou risques de rupture de stock des MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante. [25]

Les évolutions du DP-rupture :

En juillet 2019, dans sa feuille de route pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments du ministère des Solidarités et de la Santé, la ministre de la santé Mme Agnès Buzyn a présenté les évolutions concernant l'élargissement du dispositif DP-rupture.

Il s'agira de permettre l'accès au DP-ruptures par les grossistes-répartiteurs et dépositaires et la mise en place des fonctions suivantes :

- La création d'un tableau de bord hebdomadaire étendu aux 500 codes de spécialités les plus en situation de tensions d'approvisionnement.
- Information et mise à jour pour chacun de ces codes, dans le cas d'une rupture laboratoire, de la date prévisionnelle de retour.
- La liste des médicaments considérés MITM.
- La vision des ruptures anticipées validées par les laboratoires concernés et l'ANSM.
- L'ajout d'une fonction de dépannage d'urgence qui permet la fluidification des échanges entre pharmacien et laboratoire pour la commande de médicaments pour lesquels une rupture de traitement aurait des conséquences cliniques importantes.

[69]

9.4 LES MESURES DE GESTION POUVANT ETRE MISES EN ŒUVRE PAR L'ANSM POUR FAIRE FACE AUX INDISPONIBILITES DE MEDICAMENTS

9.4.1 Contingement des stocks disponibles

Lorsqu'aucune solution de substitution n'existe pour un médicament en rupture, l'ANSM peut décider d'organiser une gestion optimisée des stocks restants appelé contingentement qualitatif. C'est la restriction d'utilisation d'un produit en tension d'approvisionnement à certains publics ou à certaines indications selon la priorité des cas cliniques traités.

Ainsi l'ANSM peut limiter le nombre d'unités d'un médicament distribuées aux officines et aux établissements de santé.

La dispensation de ces unités concerne les patients les plus vulnérables pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique immédiatement disponible.

L'exemple du contingentement des spécialités à base de bétaméthasone en solution buvable en 2018-2019 :

En septembre 2018, les laboratoires commercialisant des médicaments à base de bétaméthasone 0,05% en solution buvable en gouttes (Célestène 0,05% solution buvable en gouttes et ses génériques) informent l'ANSM de l'existence de tensions d'approvisionnement

après l'identification d'un défaut de qualité de la substance active bétaméthasone lors d'un contrôle.

La bétaméthasone est alors le seul corticoïde disponible sous forme buvable en gouttes, répondant aux besoins d'une utilisation pédiatrique.

Les productions de ces laboratoires génériques, qui représentent 95% des besoins en France, ralentissent depuis fin août 2018 et les tensions d'approvisionnement, voire les ruptures de stocks apparaissent sur le territoire.

Pour faire face à ces difficultés, l'ANSM met en place différentes mesures de contingentement :

- La spécialité princeps Célestène 0,05% solution buvable en goutte commercialisé par le laboratoire MSD, est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements hospitaliers (hôpitaux et cliniques) et n'est plus disponible en officine de ville.
- Les génériques bétaméthasone solution buvable en gouttes du laboratoire Arrow sont contingentés à la fois en ville et à l'hôpital et ceux du laboratoire Zentiva en ville.
- L'ANSM recommande aux professionnels concernés de réserver la prescription de ces spécialités aux enfants de moins de 2 ans et selon deux indications : les laryngites aiguës et l'asthme sévère du nourrisson. [70]

L'ANSM annonce le 8 avril 2019 la remise à disposition normale de ces spécialités. [71]

9.4.2 Importation

Pour assurer la continuité d'un traitement en cas de tensions d'approvisionnement, l'ANSM peut autoriser les exploitants et titulaires d'AMM d'importer des stocks d'un médicament équivalent commercialisé à l'étranger en Europe.

Cela concerne les spécialités qui bénéficient d'une AMM délivrée à la fois par l'Etat membre de provenance ainsi que par l'Etat membre de destination.

Ces opérations d'importation sont soumises à l'autorisation préalable du directeur de l'ANSM et résultent du principe de libre circulation des marchandises entre les Etats parties à l'Accord sur l'Espace économique européen.

Pour la délivrance de cette autorisation il faut que la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients ainsi que la forme pharmaceutique et les effets

thérapeutiques de la spécialité importée soient identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée par l'ANSM.

Cette procédure prévoit que les excipients peuvent différer ou être présents en quantités différentes si aucune incidence thérapeutique n'est démontrée. [72]

9.4.3 Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

L'ANSM peut permettre si nécessaire l'accès à des médicaments qui sont des alternatives thérapeutiques en cas de rupture mais qui ne disposent pas de l'autorisation de mise sur le marché en France.

Ces autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont valables un an et sont délivrées si :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché.
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Elles ne peuvent concerner qu'un seul patient nommément désigné et dans ce cas l'ATU est dite nominative (ATUn). Elle est délivrée sous la responsabilité du médecin prescripteur qui en fait la demande si le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

Lorsqu'elle concerne un groupe ou un sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis par un protocole, l'ATU est dite de cohorte (ATUc). Elle est possible pour des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées, et est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. [73]

L'ANSM peut aussi permettre l'accès aux patients à un médicament commercialisé en France mais qui ne possède pas l'AMM pour l'indication concernée. Cette autorisation est appelée « recommandation temporaire d'utilisation ».

Elle est établie par l'ANSM en lien avec les sociétés savantes pour autoriser et encadrer l'usage d'un médicament dans des prescriptions non conformes à son AMM à condition qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable à partir des données scientifiques disponibles. [74]

9.4.4 Extension de date d'expiration de lots

Dans le but d'augmenter les volumes de médicaments disponibles sur le marché, l'ANSM peut, à titre exceptionnel, prolonger la durée de conservation de certains lots de médicaments détenus dans les établissements de santé et les pharmacies.

En 2018, la spécialité Epoprostenol Panpharma a vu sa production s'interrompre temporairement suite à une modification de l'équipement de sa fabrication. Afin d'assurer la continuité de sa mise à disposition auprès des patients, le laboratoire Panpharma en accord avec l'ANSM a prolongé exceptionnellement la durée de conservation de certains lots de ce médicament.

Les boîtes d'Epoprostenol concernées sont alors identifiées par une contre-étiquette apposée sur la boîte mentionnant la date de péremption prolongée ainsi qu'un encadré de couleur rouge précisant que seule la date d'expiration figurant sur cette contre-étiquette doit être prise en compte et non celle figurant sur le flacon de poudre ou le flacon de solvant. Une lettre d'information est remise aux patients qui se voient délivrés les lots concernés. **Annexe 3.**

9.4.5 Variations d'AMM

Dans le cadre d'une indisponibilité d'un médicament, l'ANSM peut prioriser une demande de modification d'AMM par l'exploitant d'une spécialité pour permettre son utilisation dans la prise en charge de l'indication couverte par le médicament en rupture.

Cette variation du dossier d'AMM peut aussi concerner un changement de fournisseur de substance pharmaceutique active disposant d'un certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne, si le fournisseur d'origine présente des difficultés de production. [24]

9.4.6 Les limites de l'ANSM dans la lutte contre les pénuries

Ces différentes mesures que peut mettre en œuvre l'ANSM, interviennent dans le cadre de ruptures constatées et ne permettent pas de prévenir les causes situées en amont de la répartition pharmaceutique, dans les étapes de fabrication ou qui résultent des stratégies industrielles et commerciales des entreprises pharmaceutiques.

Ces dispositions sont des mesures de gestion qui n'ont pour seul but de limiter et d'atténuer les effets des pénuries déjà constituées.

Depuis 2012 les tensions et ruptures d'approvisionnement de médicaments sont gérées par la direction de surveillance de l'Agence au sein de son pôle « rupture de stock et défaut qualité ». Cette activité mobilise entre 3,2 et 4 équivalents temps plein (ETP).

Dans le rapport de la mission d'information sur la pénurie de médicament de 2018, l'ANSM souligne le caractère indispensable d'une nette augmentation de ses effectifs pour pouvoir faire face aux ruptures en constante progression.

[24]

9.5 LA GESTION DES RUPTURES A L'ETRANGER : LE CAS AMERICAIN

Face à l'augmentation du nombre de ruptures signalées, la Food and Drug Administration (FDA) qui est l'organisme américain en charge, décide le 9 juillet 2012 d'un plan stratégique d'amélioration de la réponse à la prévention et à l'atténuation des pénuries de médicaments.

Ce plan est décomposé en deux objectifs principaux comportant chacun des tâches spécifiques, nous allons voir ici les grandes lignes de ce plan. [75]

9.5.1 Objectif 1 : Renforcer la réponse d'atténuation des pénuries

L'objectif principal de ce plan est d'améliorer et de rationaliser les activités d'atténuation une fois que l'agence est informée d'une interruption d'approvisionnement ou d'une pénurie.

Cela passe par 4 grands principes :

- Le développement et la rationalisation des processus internes à la FDA : en normalisant les procédures pour améliorer les interactions entre les différentes unités au sein de l'agence afin de maximiser l'efficacité de la réponse à une perturbation de l'approvisionnement.
- L'amélioration du suivi des données et de réponses : par la création d'une base de données spécifique aux pénuries et l'instauration de procédures de suivi relatives à ce phénomène pour évaluer les progrès effectués.
- Une clarification des rôles et des responsabilités des fabricants concernant les pratiques pour éviter ou atténuer une situation de pénurie par la création d'une liste de dispositions à destination des fabricants : la conception d'un plan d'allocation des stocks à l'avance en cas de pénurie, le renforcement des échanges avec les sous-traitants concernant leurs procédés de fabrication pour une meilleure anticipation des

problèmes potentiels, la constitution de stocks robustes avant tout changement majeur de procédé de fabrication, l'élaboration de mesures à court et long terme de résolution des pénuries à transmettre à la FDA.

- Améliorer les communications publiques sur les pénuries : développement d'une application pour smartphone regroupant des informations sur les pénuries, amélioration des fonctionnalités du site web sur les pénuries de médicaments pour augmenter leur visibilité.

9.5.2 Objectif 2 : Développer des stratégies de prévention à long terme

Ces stratégies sont axées sur les causes-racines des perturbations de la production, notamment le maintien de la qualité de fabrication. La FDA a élaboré 3 tâches principales qu'elle peut entreprendre seule ou en collaboration avec les autres parties prenantes pour atténuer sur le long terme les pénuries :

- Instaurer des méthodes pour encourager la qualité de fabrication : la FDA a compris que la prévention de futures pénuries passe par l'amélioration de la qualité des installations de fabrication. Pour cela l'agence a créé un bureau de la qualité pharmaceutique pour améliorer son organisation interne sur le sujet. Elle a aussi mis en place un système de reconnaissance publique des fabricants faisant état d'un bon niveau de qualité de fabrication et elle a instauré des démarches accélérées d'examen des demandes de mise à niveau des installations.
- L'identification précoce des signes d'alertes de futures perturbations de production : la FDA développe une approche basée sur les risques potentiels sur les chaînes de fabrications pour déterminer le plus tôt possible les vulnérabilités qui pourraient conduire à des interruptions de production.
- Augmenter les collaborations avec les parties-prenantes concernées pour développer de nouvelles stratégies de lutte contre les pénuries : avec les fabricants et l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) sur les questions techniques de fabrication et de qualité, avec les sociétés savantes comme la Société Américaine d'Anesthésie (ASA), ou encore avec les associations de patients.

Une fois que nous avons vu les grandes lignes directrices de ce plan, il est intéressant de se pencher sur la phase opérationnelle d'atténuation de la FDA, ce sont les différentes possibilités d'action que l'Agence possède une fois qu'elle a connaissance d'une tension voire d'une rupture d'un médicament qu'elle appelle « médicalement nécessaire » :

- Déterminer l'ampleur du phénomène et identifier les autres fabricants capables d'augmenter leur production pour compenser la pénurie.
- Diligenter une inspection FDA et accélérer les demandes réglementaires du fabricant concerné mais aussi des fabricants concurrents pour restaurer la production.
- Exercer son pouvoir discrétionnaire d'application temporaire pour approuver les nouvelles sources d'approvisionnement.
- Travailler étroitement avec le fabricant pour identifier les causes-racines de la pénurie.
- Elaborer des mesures d'atténuation des risques pour un ou plusieurs lots de production ne répondant pas initialement aux normes établies. [75]

De plus, l'agence américaine a démontré qu'une flexibilité réglementaire, temporaire, peut être un outil important pour assurer l'accès aux traitements en situation de pénurie dans les cas appropriés.

En pratique, cette notion de flexibilité réglementaire peut être illustrée par un exemple où la FDA a exercé son pouvoir discrétionnaire :

La FDA cite le cas d'un médicament injectable « médicalement nécessaire » qui a présenté des défauts de qualité par la présence de particules de verre et de métal dans sa solution. L'agence a cependant autorisé la distribution du produit, pour éviter une pénurie, avec une lettre d'avertissement aux professionnels de santé les enjoignant à utiliser un filtre lors de l'administration pour éliminer les impuretés présentes.

Ce pouvoir discrétionnaire a pu être établi temporairement après que le fabricant ait démontré à l'agence que l'utilisation d'un filtre n'affectait pas le médicament et qu'il éliminait les impuretés tout en restant sans risque pour le patient.

En parallèle la FDA a travaillé avec le fabricant pour identifier la cause de ce défaut qualité et assurer la remise à disposition d'un produit répondant aux normes qualité le plus rapidement possible. [30]

Le rapport de l'académie nationale de pharmacie dresse un bilan de ce plan américain : Même si toutes les ruptures n'ont pu être évitées, six ans après sa mise en œuvre ce plan a aidé à prévenir :

- 191 pénuries de médicaments en 2011
- 282 pénuries de médicaments en 2012
- 170 pénuries de médicaments en 2013
- 101 pénuries de médicaments en 2014
- 145 pénuries de médicaments en 2015
- 115 pénuries de médicaments en 2016

En nombre de pénuries déclarées, les chiffres sont tombés à 23 en 2016 contre 251 en 2011.

Ce plan a donc permis de réaliser des progrès dans la gestion des pénuries de médicaments sur le territoire américain, et de limiter leur survenue. [30]

9.6 LE PLAN D'ACTION 2019-2022 DU MINISTRE DE LA SANTE

[76]

Face à l'accélération du phénomène des ruptures de médicament en dépit des mesures prises en 2012 et 2016, et de l'inquiétude grandissante du public et des professionnels de santé, la ministre de la santé de l'époque Mme Agnès Buzyn, a présenté en juillet 2019 la feuille de route de son plan d'action intitulé « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ».

Ce projet est né de concertations avec les associations de patients et les différents acteurs du médicament pour prévenir ce que le ministère appelle un « défi de santé publique ».

Il est important de préciser que la pandémie de Sars-cov-2 responsable du COVID-19 en début d'année 2020 a bouleversé l'organisation des différents services du ministère et par conséquent l'échéancier figurant sur ce plan de route est susceptible d'être modifié.

Le plan d'action est articulé autour de quatre axes visant à protéger les français face au risque de pénurie.

9.6.1 Axe 1 : Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient :

Le premier point de cette feuille de route a pour objectif d'améliorer la qualité générale de l'information délivrée aux professionnels et aux patients sur les pénuries de médicament.

Dans un contexte de rupture d'approvisionnement, les pharmaciens d'officine disposent souvent d'une information peu adaptée aux interrogations des patients notamment sur la durée de ces indisponibilités. Ce manque de visibilité sur les disponibilités de médicaments est une conséquence du cloisonnement de l'information des états de stock disponibles entre les différents acteurs de la chaîne de distribution.

Le DP-Ruptures, l'interface qui permet aux pharmaciens d'officine de signaler des ruptures d'approvisionnement aux laboratoires exploitants, ne fait pas entrer les distributeurs (grossistes-répartiteurs et dépositaires) dans cette boucle d'échange. Pourtant, ils sont les principaux acteurs de l'approvisionnement des pharmacies d'officine. L'objectif décidé par le ministère est de procéder à l'élargissement du dispositif DP-Ruptures à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement au cours de l'année 2020.

Aussi, la réglementation en place contraint les fabricants à n'informer que l'ANSM en cas de rupture, les acteurs de la distribution font donc souvent état d'un manque d'information de la part des laboratoires.

Dans ce sens, une évolution de la réglementation concernant les obligations de déclarations de rupture doit être effectuée pour permettre l'harmonisation des messages d'information sur toute la chaîne d'approvisionnement et permettre aux pharmaciens d'apporter une information claire et factuelle aux patients.

Le plan du gouvernement prévoit aussi début 2021 la constitution d'une cellule de coordination de l'information sur la disponibilité des médicaments qui rassemblerait les fabricants et les autorités publiques compétentes.

Pour permettre la diffusion de l'information la plus fiable et claire possible aux patients, le ministère veut renforcer la formation des pharmaciens relative à la communication des indisponibilités de médicaments en officine. Un point particulier sur la prévention des effets indésirables ayant pour origine un médicament de remplacement sera développé.

Enfin, pour optimiser la diffusion de l'information sur les ruptures, une refonte du site internet de l'ANSM à destination du grand public et un renforcement de la coordination entre l'agence nationale et les agences régionales de santé sont prévus dans ce premier chapitre du plan gouvernemental.

9.6.2 Axe 2 : Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestions sur l'ensemble du circuit du médicament :

Le deuxième aspect du plan se concentre sur les différentes actions ciblées sur des acteurs du circuit pour limiter les ruptures de médicament en France.

La première action concerne les pharmaciens d'officine et a déjà été mise en application à l'heure de rédiger ces lignes.

Dans la logique de faciliter l'accès aux patients à des solutions contre les indisponibilités de médicaments, la loi n°2019-774 du 24 juillet 2019 vient compléter l'article L5125-23 du Code de la santé publique pour élargir le droit de substitution officinale du pharmacien, à titre exceptionnel et temporaire, lorsqu'il se trouve devant une rupture de stock d'un médicament thérapeutique majeur. [77]

En pratique, lorsqu'un médicament inscrit sur la liste des MITM de l'ANSM est en rupture, cette loi autorise le pharmacien à remplacer ce médicament prescrit par un autre médicament conformément à la recommandation du site internet de l'ANSM.

Dans ce cas, il inscrit le nom du médicament délivré sur l'ordonnance et en informe le prescripteur.

La première application de cette mesure a eu lieu en septembre 2019. L'ANSM a informé les pharmaciens qu'ils pouvaient délivrer trois spécialités d'adrénaline injectable (Anapen, Epipen, Jext) sous forme de stylos en remplacement de la spécialité Emerade après une rupture de stock provoquée par un défaut sur le système d'injection du stylo de cette spécialité. [78] (Voir **Annexe 4**)

Deux actions seront menées d'ici 2021 sur des classes thérapeutiques à risque de pénuries :

- Sécuriser l'approvisionnement en anticancéreux : en collaboration avec le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) et l'Institut national du Cancer (INCa) le plan vise à identifier les anticancéreux indispensables et à développer des solutions de sécurisation de l'approvisionnement en cartographiant les sites de production et en développant des procédures d'achat hospitalier.

- L'élaboration de mesures concrètes visant à sécuriser l'approvisionnement en antibiotiques à risque fort de pénuries.

En outre, un renforcement des plans de gestion de pénuries (PGP) pour les médicaments les plus touchés par les pénuries est prévu avant la fin de l'année 2020, avec la participation de représentants des usagers dans l'évaluation de ces plans de gestion dans un souci de transparence.

Deux actions concernent les acteurs de la distribution :

- Améliorer l'adaptation des stocks des grossistes-répartiteurs selon les besoins des patients : en renforçant notamment la capacité de régulation de l'ANSM. L'échéance de cette action est prévue pour 2021.

- Renforcer les inspections sur les grossistes-répartiteurs dits « short-liners » qui ne respectent pas les obligations de service public auxquels il sont soumis et qui déstabilisent les stocks de médicament : un programme d'inspection de ces établissements est en cours.

9.6.3 Axe 3 : Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries :

Le renouvellement de l'attractivité financière de la France et du territoire européen est un argument en faveur de la réduction du nombre de pénuries à long terme.

Ainsi le maintien, voire la relocalisation, des fabricants en Europe et en France apparaît dans ce sens comme la principale solution pour limiter les risques de ruptures d'approvisionnement.

Mais avant de mener à bien ces opérations complexes il est nécessaire d'établir une réflexion commune et cohérente entre tous les pays européens.

Cela passe par une coordination nationale solide, et le plan d'action du gouvernement prévoit d'ici la fin de l'année 2021 trois actions pour renforcer l'interaction entre nos acteurs nationaux dans la gestion des pénuries :

- Augmenter la capacité de régulation de l'ANSM en renforçant les bases juridiques permettant à l'agence d'imposer aux laboratoires des moyens de gestion de pénuries : transmission d'un état exhaustif des stocks, constitution de stocks de sécurité, importation de spécialités alternatives y compris celles mises à disposition par des concurrents. Il s'agira aussi de mettre en place de nouvelles sanctions financières en cas de manquements.
- Mieux appréhender le prix de revient industriel (PRI) dans la fixation du prix de médicaments anciens indispensables et sans alternatives : c'est l'ensemble des coûts de production à la charge du fabricant. Ce prix de revient augmente considérablement avec les nouvelles normes exigées depuis une quinzaine d'années et entraîne un désintéressement des laboratoires fabricants pour ces médicaments.
- Expertiser la mise en place d'une solution publique d'approvisionnement en cas de ruptures de stock de MITM : notamment via la Caisse nationale d'assurance maladie, Santé Publique France et le Service de Santé des Armées qui disposent de prérogatives d'importation, d'acquisition groupée ou de distribution de produits de santé.

D'un point de vue international, différentes mesures sont envisagées d'ici 2022 pour améliorer la coordination européenne dans le but de sécuriser l'approvisionnement en médicaments sur le territoire :

- Harmoniser les pratiques réglementaires au sein du territoire européen : en établissant des définitions communes sur les notions de ruptures et de MITM et en développant des modes de communication et des procédures de suivi uniformisés au sein des différents états.
- Proposer des mesures financières et fiscales favorables au maintien ou à la relocalisation des sites de production en France ou en Europe.
- Développer l'achat groupé de vaccins essentiels au niveau européen.
- Etablir un partage d'informations sur les pénuries entre les pays européens : afin de distinguer les pénuries localisées de celles concernant l'ensemble du territoire européen et ainsi améliorer l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre.

9.6.4 Axe 4 : Mettre en place une gouvernance nationale :

Face aux enjeux complexes de la lutte contre les pénuries, ce plan d'action introduit deux nouveaux acteurs majeurs en charge de la stratégie choisie et de la coordination entre les différents acteurs :

Le comité de pilotage (COFIL)

Ce comité, instauré le 23 septembre 2019, est présidé par la Direction générale de la Santé et rassemble de nombreux acteurs concernés par les ruptures : des associations de patients, les représentants des industriels et des distributeurs, les représentants des professionnels de santé (conseils nationaux des médecins et des pharmaciens, sociétés savantes, syndicats...) ainsi que les autorités publiques compétentes (ANSM, INCa, HAS) et les ministères impliqués (Economie et des Finances, Défense, Santé et Solidarités).

Il est prévu que ce comité se réunisse trois fois par an afin de mettre en place des travaux sur différents thèmes et de suivre leur évolution :

- La transparence et la qualité de l'information délivrée.
- La limitation de l'impact des pénuries pour les patients.
- L'optimisation des procédures d'achat en établissements de Santé.
- L'amélioration de la réponse industrielle et de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement.
- La coopération européenne face aux ruptures.
- Les solutions publiques ou privées de production de médicament en cas de pénurie.

La « task force » interministérielle

Cette cellule stratégique pourra se mettre en place dans le cas où une problématique portant sur des enjeux interministériels (sanitaire, sécurité, économique, diplomatique) est rencontrée lors d'une pénurie de médicament.

Cette cellule est formée de membres du COFIL et des différents ministères concernés dans le but d'améliorer la réponse globale à une situation de pénurie.

L'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) dans son communiqué de presse du 9 juillet 2019, a réagi favorablement à l'annonce de cette feuille de route que le syndicat considère comme « ambitieuse ». (Voir **Annexe 7**)

9.7 LA GESTION DES RUPTURES EN OFFICINE

[81]

L'étude « Pénuries de médicaments et de vaccins » réalisée en décembre 2018 par l'institut BVA pour France Assos Santé, auprès de 955 répondants représentatifs de la population française, nous apporte quelques chiffres sur le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion des pénuries de médicaments et l'impact pour les patients. [79]

Un français sur quatre (25%) s'est déjà vu refuser la délivrance d'un traitement pour cause de pénurie dont la grande majorité en pharmacie d'officine (22%).

Le niveau d'information dont dispose les français sur le sujet apparaît limité : moins d'un français sur deux (41%) s'estime bien informé des médicaments faisant l'objet d'une pénurie. Mais le pharmacien d'officine reste le principal relais de cette information chez près d'un tiers (34%) des personnes qui s'estiment bien informés.

Plus inquiétant, l'impact non négligeable de ces pénuries chez les patients : 45% des français interrogés ayant connus cette situation ont vu leur traitement reporté, réduit ou arrêté à la suite d'une rupture d'approvisionnement à leur pharmacie.

Néanmoins la limitation de cet impact est surtout rendue possible grâce à la mise à disposition d'un traitement alternatif par le pharmacien d'officine (dans 38% des cas où le traitement n'a pas été modifié). [79]

Le pharmacien d'officine a donc un rôle important mais perfectible dans la lutte contre les pénuries de médicament.

La mise en place de procédures de gestion des ruptures d'approvisionnement et la qualité de l'information délivrée aux patients et aux autres professionnels de santé sont un défi important pour le pharmacien d'officine dans le but de limiter l'impact de ce phénomène.

La gestion présentée ci-dessous est un exemple personnel basé sur le principe de la démarche qualité et sur mon expérience personnelle en pharmacie d'officine.

9.7.1 La démarche qualité à l'officine

La démarche qualité est un mode de gestion de l'officine qui permet de fournir un cadre et des ressources pour garantir l'amélioration continue des pratiques. Elle couvre la majorité des aspects liés au cœur de métier du pharmacien : dispensation, accueil, confidentialité, alertes sanitaires, nouvelles missions du pharmacien.

Le but de la démarche qualité est de fiabiliser et de sécuriser les actes quotidiens de la pratique officinale pour améliorer le service proposé au patient en réduisant le risque d'incident.

Cette démarche va optimiser l'organisation et le fonctionnement de l'officine en permettant la reproductibilité des pratiques et encourage l'amélioration continue de ces actions.

Pour une gestion des ruptures ou tensions d'approvisionnement la plus efficace possible à l'officine, il est important que cette gestion s'inscrive dans le cadre de la démarche qualité avec la mise en place d'une procédure spécifique et reproductible par toute l'équipe officinale quand le cas se présente. [80]

9.7.2 L'identification des ruptures d'approvisionnement

Une rupture d'approvisionnement peut se présenter par différents moyens ou canaux d'information dans la pratique officinale.

Rupture anticipée :

Dans le cadre d'une rupture ou tension d'approvisionnement qualifiée de « rupture anticipée », le pharmacien reçoit l'information avant la délivrance du produit.

Ces ruptures anticipées sont annoncées par l'intermédiaire des supports d'information du laboratoire exploitant, soit directement via les canaux de communication classiques du fournisseur (fax, mail, courrier), soit retransmis par l'intermédiaire de l'ANSM par courrier ou sur la rubrique rupture de son site web. Les logiciels de gestion de l'officine (LGO) peuvent aussi relayer l'information via des alertes envoyées aux officines.

Rupture constatée :

Le deuxième cas de figure est l'identification d'une tension ou d'une rupture d'approvisionnement par l'équipe officinale lors de réception des commandes fournisseurs ou grossistes. C'est la rupture dite « constatée ». Dans ce contexte, le produit est commandé mais n'est pas livré à l'officine ou sera livré avec un retard d'approvisionnement.

Une fois que l'équipe officinale a connaissance de ces ruptures, elle procède à la collecte des informations sur ces indisponibilités.

Cette collecte se fait par les supports d'informations fournis par le laboratoire : ils peuvent mentionner la cause ou la durée de rupture ainsi que la date prévisionnelle de remise à disposition. Dans le cas échéant, il faudra contacter le laboratoire exploitant pour le recueil d'information.

L'identification des raisons d'une indisponibilité peut aussi se faire par le décodage des informations figurants sur les bons de livraisons des commandes non honorées ou le cas échéant par appel direct aux grossistes-répartiteurs.

Dans le cas des grossistes-répartiteurs, lorsque la commande d'un produit ne peut pas être honorée, l'information est transmise automatiquement via des messages d'erreur sur le bon

de livraison ou sur la fonction de demande d'information de disponibilité du produit présente dans le logiciel de gestion de l'officine :

-« *Manque rayon* » : le grossiste est en attente de livraison du produit par le laboratoire. L'indisponibilité sera en général de quelques jours.

-« *Manque fabricant* » : le laboratoire exploitant n'est pas en mesure de livrer le produit au grossiste. La durée de l'indisponibilité peut être très variable.

-« *Manque quota* » ou « *Manque contingenté* » : la rupture d'approvisionnement est due à la consommation du quota alloué mensuellement ou trimestriellement par le laboratoire au grossiste-répartiteur. L'indisponibilité dépend donc des fréquences de livraison et des volumes que le laboratoire exploitant met à disposition du grossiste.

Ces messages générés automatiquement permettent d'avoir une idée de la situation au niveau des grossistes mais ne sont pas toujours exactes : il faudra alors avoir la confirmation de ces informations et la durée réelle ou estimée de ces indisponibilités par appel direct auprès des grossistes pour déterminer la date de remise à disposition à l'officine.

9.7.3 Etablir un ordre de priorité de traitement des situations de rupture d'approvisionnement :

Il faudra commencer par répertorier à l'aide des courriers d'information ou des bons de livraison les produits indisponibles.

Une fois ces produits identifiés, il faut établir un ordre de priorité dans le traitement des manquants selon l'importance de ces produits selon différents critères :

- La rotation des stocks et le volume des ventes de ce produit dans la pharmacie.
- Le caractère « unique » de la spécialité : indication thérapeutique, MITM ou non, voie d'administration, dosage, disponibilité d'un générique ou non.
- La pathologie concernée.

Ainsi parmi les situations qui exigent un traitement prioritaire des indisponibilités on retrouve : les médicaments à forte rotation ou régulièrement pris par les patients de la pharmacie, les molécules non substituables, les produits dus ou promis aux patients.

9.7.4 Le traitement des ruptures d'approvisionnement :

Une fois que les produits sont identifiés et que le recueil d'information est effectué auprès des fournisseurs, il faudra traiter ces indisponibilités au sein de l'officine selon l'ordre de priorité établi.

La première étape est de relancer la commande auprès des grossistes-répartiteurs qui fournissent les délais de livraison les plus rapides.

Soit le produit est en indisponibilité temporaire chez le grossiste où la commande est effectuée, auquel cas il faudra s'assurer de la livraison ultérieure du produit si le délai de livraison ne pénalise pas le patient et la poursuite de son traitement.

Soit la durée de l'indisponibilité est inconnue chez le grossiste : il faudra relancer la commande auprès d'un autre grossiste où le produit est disponible, ou en cas d'urgence, organiser un dépannage auprès d'un confrère ou du laboratoire exploitant.

Si la commande auprès des grossistes est impossible, il conviendra de contacter le laboratoire exploitant avec trois objectifs définis :

- Vérifier la rupture de fabrication et en connaître la raison si possible
- Demander la date de réapprovisionnement auprès des grossistes ainsi que les quantités de réapprovisionnement.
- Si possible, effectuer un dépannage direct auprès de l'exploitant et savoir à quelle quantité et sous quel délai.

Les réponses obtenues et les mesures prises sont alors inscrites par la personne en charge dans le cahier de liaison de l'officine ou via la messagerie interne :

- date de livraison et origine du fournisseur.
- quantités livrées.
- identification de la commande informatique effectuée si elle existe (numéro de commande, fournisseur, date de livraison prévue).

9.7.5 Assurer la continuité du traitement des patients concernés par les ruptures

Dans le cas où un produit en situation de rupture ou de tension d'approvisionnement est en stock au sein de la pharmacie il faudra mettre en place des mesures de « contingentement » concernant le stock restant :

- Suspendre le dépannage auprès des confrères
- Réserver la dispensation du produit aux patients prioritaires identifiés selon les recommandations fournies par l'ANSM si elles existent.

Si les stocks disponibles dans la pharmacie ou chez les grossistes sont épuisés il faudra alors trouver des solutions selon la situation du patient qui nécessite du traitement.

Il existe, en pratique, face à une indisponibilité de médicament deux cas de figure selon la situation du patient concerné :

- Le patient dispose d'une quantité de médicament lui permettant d'attendre un réapprovisionnement auprès du grossiste ou du laboratoire.
- La situation du patient nécessite la délivrance d'un traitement de substitution ou d'une alternative thérapeutique la plus urgente possible.

Ces alternatives thérapeutiques sont :

- La délivrance de la même présentation sous un autre dosage disponible : cette alternative nécessite que la forme pharmaceutique permette une adaptation des doses.
- La délivrance d'une autre spécialité au sein du même groupe générique : c'est la substitution générique.
- La délivrance de la même spécialité sous une autre présentation si elle permet l'adaptation des doses à biodisponibilité équivalente.
- La délivrance d'une autre spécialité de la même classe thérapeutique disponible sur le marché français et qui dispose des mêmes indications thérapeutiques dans son AMM que celles de la spécialité indisponible.
- Le changement de stratégie thérapeutique en accord avec le prescripteur et selon ses recommandations.

9.7.6 La prise de contact avec le prescripteur

Hormis la substitution de MITM vue précédemment et la substitution générique, toute modification du traitement prescrit est soumise à l'accord préalable du prescripteur : le pharmacien doit alors reporter sur l'ordonnance la décision du prescripteur ainsi que la spécialité qu'il délivre au patient et les modifications de posologie si elles existent.

Dans une logique d'efficacité, de rapidité et dans l'intérêt du patient, il est possible que le pharmacien et le prescripteur conviennent dans certains cas d'un protocole de substitution reproductible pour tout patient de ce prescripteur dans une situation d'indisponibilité d'un médicament donné.

Ce dispositif permet ainsi d'éviter les tentatives parfois longues et fastidieuses de joindre un prescripteur, ou de délivrer une alternative thérapeutique hors des horaires d'ouverture du cabinet médical.

La pharmacie peut aussi mettre en place un listing hebdomadaire ou mensuel des spécialités en rupture à destination des prescripteurs réguliers de son lieu d'activité.

Cette procédure permet de limiter les prescriptions de spécialités indisponibles ou de permettre au prescripteur de désigner sur l'ordonnance une solution de remplacement en cas d'indisponibilité dans la pharmacie habituelle du patient.

9.7.7 La diffusion et l'archivage de l'information au sein de la pharmacie d'officine

Afin d'augmenter la rapidité et l'efficacité de la réponse de l'équipe officinale à une situation de rupture d'approvisionnement, il est nécessaire que toutes les informations sur les ruptures et les actions de résolution mises en places soient conservées et accessibles par tous au sein de l'équipe.

La création d'un dossier « rupture d'approvisionnement » au sein de l'officine peut être effectuée. Celui-ci sera régulièrement mis à jour et comportera plusieurs documents dont :

- Les courriers d'information de tensions ou de ruptures d'approvisionnement ou de risque de tensions d'approvisionnement diffusés par l'ANSM et les laboratoires ainsi que les causes de ruptures si elles sont connues
- La liste des MITM en tension ou rupture d'approvisionnement disponible sur le site web de l'ANSM.
- Le listing hebdomadaire ou mensuel des médicaments en rupture transmis aux prescripteurs locaux si il est effectué. (Voir **Annexe 5**)
- La trace des commandes de dépannage effectuées auprès des laboratoires dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement chez les grossistes.
- Les dates attendues de remise à disposition communiquées par les laboratoires et/ou les grossistes.
- Les alternatives de remplacement communiquées par l'ANSM ou les sociétés savantes
- Un dossier « Liaison prescripteur » qui comporte l'historique des ordonnances modifiées après accord du prescripteur dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement ainsi que les

protocoles de substitution reproductibles acceptés par le médecin après concertation si ils existent.

-Les informations concernant les précautions d'emplois et les ajustements posologiques nécessaires dans le cadre d'une substitution ou un changement thérapeutique.

-La procédure qualité de gestion de rupture d'approvisionnement d'un médicament nécessitant une modification de la prescription si elle existe.

9.7.8 Procédure qualité pour la gestion d'une rupture d'approvisionnement nécessitant une modification de prescription (proposition personnelle)

Titre :

Gérer la rupture d'approvisionnement d'un médicament nécessitant une modification de la prescription

Objet :

Cette procédure organise les règles de traitement d'une rupture d'approvisionnement nécessitant un changement de la thérapeutique choisie par le prescripteur ainsi que les règles de traçabilité des changements effectués.

Champ d'application :

Cette procédure s'applique à chaque fois qu'une modification de prescription doit être mise en place en concertation avec le prescripteur afin d'assurer la continuité ou l'instauration du traitement dans les plus brefs délais chez un patient dont le médicament prescrit est indisponible à la pharmacie.

Ne sont pas concernés les cas où :

-Le patient possède un stock de médicament lui permettant de couvrir la durée d'indisponibilité du médicament.

-L'initiation du traitement peut attendre la date de remise à disposition à l'officine du médicament.

Cette procédure concerne la dispensation d'ordonnance de spécialités en rupture d'approvisionnement ne pouvant pas bénéficier de la substitution générique et qui nécessite l'accord du médecin pour :

- La délivrance de la même présentation sous un autre dosage disponible.

- La délivrance de la même spécialité sous une autre présentation si elle permet l'adaptation des doses à biodisponibilité équivalente.

N° Ordre :

ANNEE 2020

-La délivrance d'une autre spécialité de la même classe thérapeutique disponible sur le marché français et qui dispose des mêmes indications thérapeutiques dans son AMM que celles de la spécialité indisponible.

-Un changement de stratégie thérapeutique selon la décision du médecin.

Destinataires de la procédure :

Tous les membres de l'équipe officinale en charge de la dispensation et /ou de la gestion des commandes : pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateur.

Responsabilité :

Le ou les pharmacien(s) responsable(s) de l'assurance qualité et le cas échéant, le ou les pharmacien(s) titulaire(s) et/ou adjoint(s).

Quand ?

Au plus vite dès la connaissance de l'indisponibilité d'un médicament prescrit qui nécessite, dans l'intérêt du patient, la mise en place d'une alternative thérapeutique en concertation avec le prescripteur.

Mode opératoire :

- Identifier les cas de rupture nécessitant l'appel au prescripteur pour effectuer une modification de l'ordonnance selon l'arbre décisionnel établi (Voir **annexe 6**).
- Effectuer les actions présentes sur l'arbre décisionnel.
- Conserver une copie de l'ordonnance modifiée ou de la nouvelle ordonnance jointe par le prescripteur dans le dossier « rupture d'approvisionnement » de la pharmacie ainsi que dans le manuel qualité.
- S'assurer de la bonne compréhension des modifications apportées par le patient.
- S'assurer de la bonne observance du traitement à la prochaine visite du patient.

10 CONCLUSION

Le phénomène des ruptures d'approvisionnement en médicament s'accélère depuis quelques années dans le monde, la France n'est pas épargnée et leur nombre ne cesse d'augmenter sur le territoire.

La production d'un médicament est complexe et fait appel à de nombreux acteurs. Cette production n'a pas échappé à la mondialisation de son industrie et ainsi, la majorité des substances actives utilisées dans les médicaments commercialisés en Europe proviennent de fabricants étrangers, notamment chinois et indiens. Les hauts niveaux de technicité requis pour fabriquer un médicament et un environnement réglementaire européen toujours plus lourd, ont poussé les industriels à délocaliser leur production de médicament dans un souci de rentabilité. En parallèle, les sources d'approvisionnement se concentrent alors que la demande explose dans un marché mondial en pleine expansion.

En cas de défaillance d'un seul acteur, toute cette chaîne de production qui travaille en flux tendu peut alors être déstabilisée.

Dans un marché aussi compétitif, la situation économique de la France n'est pas un avantage : le prix du médicament, négocié par l'assurance maladie, baisse au fil des années dans notre pays. Alors que les coûts de production et les contraintes réglementaires augmentent avec des exigences environnementales, des normes qualité et des BPF qui se multiplient, cette baisse de prix peut amener les laboratoires à abandonner la fabrication de médicaments jugés peu rentables ou entraîner une allocation des stocks disponibles à l'étranger. Toujours dans cette optique, bien que légal au regard du droit communautaire, le phénomène des exportations parallèles qui incite les acteurs de la distribution à acheter des médicaments en France pour les revendre sur des marchés étrangers plus rémunérateurs participe à la fragilisation du circuit d'approvisionnement du médicament en France.

Bien sûr, les premières victimes des ruptures d'approvisionnement sont les patients.

Lorsqu'elles concernent des médicaments essentiels où les alternatives thérapeutiques n'existent pas, la continuité des soins peut être perturbée et peut entraîner des pertes de chances thérapeutiques pour les malades. Et si des solutions de remplacement existent, elles ne sont pas dénuées de risque et sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires qui dégradent la qualité de vie des patients ou diminuent l'observance du traitement.

Ces pénuries ont aussi des conséquences financières importantes, aussi bien pour l'assurance maladie qui doit prendre en charge des alternatives thérapeutiques parfois plus onéreuses, que pour les laboratoires dont le manque à gagner est non négligeable ou encore pour les pharmacies d'officine qui doivent gérer au quotidien la gestion de ces pénuries.

La lutte contre ces indisponibilités de médicaments s'est organisée au fil des années à travers les différentes mesures prises par les autorités de santé.

Les premières mesures concrètes sont prises par les pouvoirs français à partir de 2011 avec la loi dite « médicament » qui définit la notion de rupture d'approvisionnement ainsi que des obligations de service publique à destination des grossistes-répartiteurs pour garantir la couverture des besoins en médicaments sur tout le territoire.

En 2016, le dispositif réglementaire est renforcé avec la loi santé du 26 janvier qui définit le principe des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les mesures pour limiter leur indisponibilité : la liste des MITM en rupture ou à risque de rupture sur le site de l'ANSM, les plans de gestion de pénurie à mettre en place par les laboratoires qui les exploitent, l'interdiction pour les grossistes d'exporter des MITM en rupture.

Pour limiter l'impact de ces pénuries l'ANSM dispose de moyens permettant d'améliorer l'accès à des alternatives thérapeutiques, mais ils ne permettent pas de lutter sur les causes en elles-mêmes des ruptures.

De plus les acteurs du médicament, des distributeurs aux professionnels de santé constatent un manque de clarté de l'information disponible sur ces pénuries. Dans ce sens, l'Ordre national des Pharmaciens a développé depuis 2013 le DP-Rupture, un dossier partagé permettant une meilleure diffusion de l'information entre les professionnels de santé, les laboratoires et l'ANSM.

Cependant, toutes ces mesures n'ont pas réussi à freiner les phénomènes de ruptures et ainsi en juillet 2019, la ministre de la santé Mme Agnès Buzyn a présenté son plan d'action 2019-2022 pour lutter contre ces pénuries de médicament.

Ce plan a pour objectif d'améliorer la qualité et la transmission de l'information notamment en incluant les grossistes-répartiteurs dans le dispositif DP-Rupture et en améliorant la communication des professionnels de santé sur les pénuries. Pour optimiser la prévention et la gestion des ruptures un renforcement des PGP est prévu dans les prochaines années et il s'agira aussi d'améliorer la chaîne de distribution en renforçant les contrôles auprès des grossistes qui ne respectent pas les obligations de service publique auxquelles ils sont tenus.

Des mesures plus globales sont aussi prévues avec l'harmonisation au niveau européen de la lutte contre les ruptures ou l'étude d'une relocalisation de l'industrie pharmaceutique en France ou en Europe.

Une gouvernance nationale, rassemblée auprès d'un comité de pilotage a été créée afin de gérer et d'harmoniser la mise en place de ce plan autour des acteurs et des autorités compétentes.

Malheureusement, la pandémie de SARS-CoV-2 qui a frappé la France en début d'année 2020 a perturbé l'agenda de ce plan d'action. Mais cette crise sanitaire aura aussi démontré

toute la fragilité de l'approvisionnement global en médicament, dans un contexte particulier où la demande mondiale en médicament a augmenté en même temps que l'activité industrielle s'est réduite par des mesures de confinement. L'épineuse et très médiatique question de l'approvisionnement en masques sur le territoire français cristallise toutes les problématiques que l'on a évoquées concernant les médicaments et notamment l'indépendance sanitaire de la France en situation de crise.

Il faudra donc suivre avec attention les mesures prises par les autorités sanitaires dans les prochains mois et étudier les futures dispositions introduites dans l'arsenal réglementaire français et européen.

11 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Article L5111-1 du code de la santé publique

Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110802&oldAction=rechCodeArticle>

[2] ANSM. L'AMM et le parcours du médicament. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2)

[3] LEEM. Le parcours du médicament. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>

[4] Article R5124-2 du code de la santé publique, modifié par Décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 - art. 1 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915076&dateTexte=29990101&categorieLien=cid>

[5] Ordre national des pharmaciens. La qualité de la chaîne du médicament à l'heure de la mondialisation : Des rumeurs à l'information. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/122407/639807/version/1/file/CT4-Qualite_de_la_chaine_du_medicament-Octobre2013.pdf

[6] LEEM : Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf

N° Ordre :

ANNEE 2020

[7] Autorité de la concurrence : Avis n° 19-A-08 du 4 avril 2019 relatif aux secteurs de la distribution du médicament en ville et de la biologie médicale privée. Page 209 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/2019-05/19a08.pdf>

[8] Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique : Le circuit du médicament [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.csrp.fr/le-circuit-du-medicament>

[9] Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique : Rôle et missions [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.csrp.fr/role-et-missions>

[10] Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique : Réglementation de l'activité [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.csrp.fr/reglementation-de-lactivite>

[11] Décret n° 2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2008/8/22/SJSP0814207D/jo/texte>

[12] Inspection générale des affaires sociales. La distribution en gros du médicament en ville. Juin 2014. igas.gouv.fr [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf

[13] ANSM : « Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information ». ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Grossistes-repartiteurs-l-ANSM-prend-des-mesures-a-l-encontre-des-short-liners-Point-d-Information>

[14] Log santé : Fédération nationale des dépositaires pharmaceutiques « Les dépositaires de produits pharmaceutiques » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.logsante.org/index.php/le-metier/le-depositaire-de-produits-pharmaceutiques>

[15] Décret n° 2009-741 du 19 juin 2009 relatif aux centrales d'achat pharmaceutiques. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2009/6/19/SASP0904579D/jo/texte>

[16] Autorité de la concurrence : Avis n° 19-A-08 du 4 avril 2019 relatif aux secteurs de la distribution du médicament en ville et de la biologie médicale privée [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/2019-05/19a08.pdf>

[17] « Groupements, SRA et Centrales d'Achats : Quels choix pour l'officine ? » Wozny Justin. Thèse.

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01654822/document>

[18] Ordre national des pharmaciens : « Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/2/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>

[19] *JORF n°0169 du 22 juillet 2016- Texte n°20*

Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments – Article 3 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/7/20/AFSP1605997D/jo/texte>

[20] Code de la santé publique - Article R5124-49-1.-I modifié par le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/7/20/AFSP1605997D/jo/article_3

[21] Code de la santé publique – Article L. 5111-4 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000031920850&dateTexte=&categorieLien=cid>

[22] ANSM – Rapport d'activité 2018, pages 44-45. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_v9/page/44-45

[23] ANSM – Rapport d'activité 2017, page 45. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/87c97d5bef977831be05af840a2abd2c.pdf

[24] Sénat – *Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins*, 27 septembre 2018, Daudigny Yves, Decool Jean-Pierre [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

[25] Ordre national des pharmaciens, *Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures* [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

[26] Ordre national des pharmaciens, *Nombre d'officines* [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>

[27] European Medicine Agency- *European and US regulators agree on mutual recognition of inspections of medicines manufacturers* – Communiqué de presse du 2 mars 2017 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-us-regulators-agree-mutual-recognition-inspections-medicines-manufacturers_en.pdf

[28] Académie Nationale de Pharmacie – « *Médicaments : ruptures de stock, ruptures d’approvisionnement* » Recommandations- Séance du 24 avril 2013 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf

[29] IMS Institute for Healthcare Informatics – « *Drug Shortages: A closer look at products, suppliers and volume volatility* » - Novembre 2011 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<http://eyeonfda.com/wp-content/uploads/2011/11/IMS-IHI-Drug-Shortages-Report-Final.pdf>

[30] Académie nationale de Pharmacie – « *Indisponibilités des médicaments* » Rapport du 20 juin 2018 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

[31] LEEM Les entreprises du médicament « *Marché mondial* » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.leem.org/marche-mondial>

[32] La Revue Pharma- « *Ruptures de stock : le ras-le-bol* » 2 décembre 2019 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.revuepharma.fr/2019/12/ruptures-de-stock-le-ras-le-bol/>

[33] ANSM – « *Rapport d’activité 2018* », pages 46-47. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

https://ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_v9/page/46-47

[34] ANSM – « *Rappel de certains médicaments à base de valsartan* », Point d'information du 06/07/2018. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-de-certains-medicaments-a-base-de-valsartan-Point-d-information>

[35] ANSM – « *Médicaments à base de valsartan et autres sartans : L'ANSM et l'EMA demandent aux fabricants de mettre en place des contrôles supplémentaires pour garantir la qualité des médicaments* » ; Point d'information du 24/01/2019. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-de-valsartan-et-autres-sartans-L-ANSM-et-l-EMA-demandent-aux-fabricants-de-mettre-en-place-des-contrôles-supplémentaires-pour-garantir-la-qualité-des-médicaments-Point-d-Information>

[36] ANSM – « *SARTANS (valsartan, irbésartan) : information sur les rappels de lots* » – Questions/Réponses, mis à jour du 21/03/2019 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90976c89558a0ce8b91da802c1e776e7.pdf

[37] EMA – « *European Medicines Agency completes review of protamine-containing medicines* » Communiqué de presse du 16/11/12 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-completes-review-protamine-containing-medicines>

[38] EMA – Human Regulatory « *Availability of medicines during COVID-19 pandemic* » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/availability-medicines-during-covid-19-pandemic>

[39] Food and Drug Administration FDA – « *Coronavirus (COVID-19) Supply Chain Update* », Communiqué de presse du 27/02/2020 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

N° Ordre :

ANNEE 2020

Disponible :

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-supply-chain-update>

[40] Autorité de la concurrence - « *Avis n° 19-A-08 du 4 avril 2019 relatif aux secteurs de la distribution du médicament en ville et de la biologie médicale privée* » page 221 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/commitments//19a08.pdf>

[41] Autorité de la concurrence - « *Avis n° 19-A-08 du 4 avril 2019 relatif aux secteurs de la distribution du médicament en ville et de la biologie médicale privée* » page 227 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/commitments//19a08.pdf>

[42] Ordre national des pharmaciens - Cahier thématique « *Ruptures approvisionnement de médicaments : agir collectivement sur tous les fronts* » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247334/1351644/version/3/file/Cahier+th%C3%A9matique+Ruptures+d%27approvisionnement+de+m%C3%A9dicaments.pdf>

[43] LEEM « *Les risques de rupture le long de la chaîne du médicament* »-Atelier d'information presse du mardi 20 mai 2014 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible:

https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

[44] GMP-compliance.org : « *Explosion of an API manufacturing site : supply of medicinal products endangered* » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible sur :

<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/explosion-of-an-api-manufacturing-site-supply-of-medicinal-products-endangered>

[45] Ordre National des Pharmaciens : « *Authentification des médicaments à usage humain : la "sérialisation" entre en application le 9 février 2019* » [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Authentification-des-medicaments-a-usage-humain-la-serialisation-entre-en-application-le-9-fevrier-2019>

[46] Journal Officiel de la République Française n°0178 du 2 août 2016, texte n° 25- Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032958454&categorieLien=id>

[47] ANSM. Ruptures de stock des médicaments. - Informations de sécurité. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>

[48] The International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)- « *Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues : A Collaborative Contribution to the European Medicines Agency (EMA) and their Inspectors Working Group (EMA-IWG)* » - Rapport final du 23 décembre 2014 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/prevention-drug-shortages-report-ema.pdf>

[49] France Parkinson - « Rupture de médicaments pour les malades de Parkinson.

Trop, c'est trop ! » -Communiqué de presse des associations du collectif Parkinson du 28/02/2018 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2016/10/Collectif-Parkinson-Rupture-de-m%C3%A9dicaments-28.02.2018.pdf>

[50] Le Télégramme. Glaucome. J.-C. Mercier s'inquiète de la rareté du Ganfort. Article de presse. 11/02/2019. letelegramme.fr [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.letelegramme.fr/bretagne/glaucome-j-c-mercier-s-inquiete-de-la-rarete-du-ganfort-11-02-2019-12206509.php>

[51] D. Vaede, C. Baudouin, J-M. Warnet, F. Brignole-Baudouin. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité.- Journal Français d'Ophtalmologie- Volume 33, Issue 7, September 2010, Pages 505-524 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.em-consulte.com/showarticlefile/266993/main.pdf>

[52] Reed BN, Fox ER, Konig M, et al. The impact of drug shortages on patients with cardiovascular disease: causes, consequences, and a call to action. *Am Heart J*. 2016;175:130-141.

[53] Wiggins BS, Nappi J, Fortier CR, Taber DJ. Cardiovascular Drug Shortages: Predominant Etiologies, Clinical Implications, and Management Strategies. *Ann Pharmacother*. 2014; 48:1177–1186.

[54] Haute Autorité de Santé « Vaccination contre les infections à pneumocoque en contexte de pénurie de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent » Recommandation vaccinale, décembre 2017 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/penurie_vaccin_pneumococcique_23-valent_pneumovax_-_recommandation_vaccinale.pdf

[55] Lau B, Khazanie U, Rowe E, Fauman K. How a Drug Shortage Contributed to a Medication Error Leading to Baclofen Toxicity in an Infant. *J Ped Pharmacol* 2016; 21 (6): 527-529.

[56] Le Moniteur des Pharmacies. L'argent que les ruptures d'approvisionnement vous font perdre. Le Moniteur des pharmacies n° 3289 du 05/10/2019 Revues - lemoniteurdespharmacies.fr. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3289/l-argent-que-les-ruptures-d-approvisionnement-vous-font-perdre.html>

[57] Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne. Document de prise de position sur les pénuries de médicaments. Document [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/05/190404F-GPUE-PP-penuries-de-medicaments.pdf>

[58] Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001

[59] Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004

[60] Article L. 5124-6 du code de la santé publique. Code de la santé publique L5124-6

[61] Article L. 5124-17-1 du code de la santé publique. Code de la santé publique L5124-17-1

[62] Article L. 5124-17-2 du code de la santé publique. Code de la santé publique L5124-17-2

[63] Article L. 5421-8 du code de la santé publique. Code de la santé publique L5421-8

[64] Article R. 5124-49-1 du code de la santé publique. Code de la santé publique R5124-49-1

[65] Article R. 5124-59 du code de la santé publique. Code de la santé publique R5124-59

[66] Article R. 5124-48-1 du code de la santé publique. Code de la santé publique R5124-48-1

[67] LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41.

[68] LEEM. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem. Atelier de presse du 19/02/2019. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

[69] Ordre national des pharmaciens. Le DP-Ruptures, un outil fondamental pour améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement des médicaments. Communiqué de presse du 8 juillet 2019. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/466255/2141340/version/1/file/CP+DP-Ruptures+Vdef.pdf>

[70] ANSM. Célestène 0,05% solution buvable en gouttes et ses génériques : recommandations pour faire face à d'importantes difficultés d'approvisionnement - Point d'information. Point d'information du 6 septembre 201. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Celestene-0-05-solution-buvable-en-gouttes-et-ses-generiques-recommandations-pour-faire-face-a-d-importantes-difficultes-d-approvisionnement-Point-d-information>

[71] ANSM. BETAMETHASONE 0.05%, solution buvable en gouttes - Remise à disposition. Informations de sécurité. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/BETAMETHASONE-0.05-solution-buvable-en-gouttes-Remise-a-disposition>

[72] ANSM. Distribution et importations parallèles. Activités. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

[https://www.anism.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Distribution-et-importations-paralleles/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Distribution-et-importations-paralleles/(offset)/2)

[73] ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

[https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)

[74] ANSM. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

[https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

N° Ordre :

ANNEE 2020

[75] FDA.gov. Strategic Plan for preventing and mitigating drug shortages. Octobre 2013. Food and Drug Administration [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.fda.gov/media/86907/download>

[76] Ministère des Solidarités et de la Santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Feuille de route 2019. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

[77] LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. 2019-774 [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2019/7/24/2019-774/jo/article_34

[78] ANSM. Stylos d'adrénaline injectable EMERADE : recommandations suite à un risque de dysfonctionnement des stylos - Point d'information - Information actualisée. Point d'information. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stylos-d-adrenaline-injectable-EMERADE-recommandations-suite-a-un-risque-de-dysfonctionnement-des-stylos-Point-d-information-Information-actualisee>

[79] France Assos Santé. Pénuries de médicaments et de vaccins. Enquête réalisée par BVA. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/01/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf>

[80] Démarche Qualité Officine. Qu'est-ce que la démarche qualité en officine ? [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.demarchequalityofficine.fr/la-demarche-qualite>

[81] Costedoat M, Cabret P. "Fiche qualité : Gérer les ruptures d'approvisionnement." Le moniteur des pharmacies, juin 2013, n°2990/2991, p29

[82] LEEM. Chapitre 4 : La réglementation du médicament. Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. [En ligne] [Cité 6 juin 2020]

Disponible :

<https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

12 ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un MITM

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	à retourner par e-mail à l'adresse :
Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 1	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	

5. Cause de la rupture ou du risque de rupture
<ul style="list-style-type: none"> • Préciser la ou les causes de la rupture en détaillant le contexte <div style="background-color: #cccccc; height: 20px; width: 100%;"></div>

6. Distribution en France de la spécialité
<input type="checkbox"/> Ville <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : <input type="text"/> ○ Part de marché : <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Hôpital <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : <input type="text"/> ○ Part de marché : <input type="text"/>

7. Rupture ou risque de rupture
<input type="checkbox"/> Ville <ul style="list-style-type: none"> ○ Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : <input type="text"/> ○ Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Hôpital <ul style="list-style-type: none"> ○ Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : <input type="text"/> ○ Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée : Cliquez ici pour entrer une date. ○ Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. <input type="text"/>

8. Distribution hors France de la même spécialité
<input type="checkbox"/> Hors UE Pays : <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> UE Pays : <input type="text"/>

Date et Signature du Pharmacien Responsable : Cliquez ici pour entrer une date.

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	à retourner par e-mail à l'adresse :
Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 2	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	

Version de la déclaration: initiale
 suivi – référence ANSM du dossier : **aaaa -RS- xxx**

1. Pour chaque indication pour laquelle la rupture du médicament entraine un risque de santé publique, préciser les alternatives disponibles
<p>• Indication(s) de l'AMM : (dupliquer le champ autant de fois qu'il existe d'indications)</p> <p>■ ■ ■ ■ ■</p>
<p>• Votre produit fait-il l'objet d'un PGP? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>○ Si non : justifier l'absence de PGP : ■ ■</p> <p>○ Si oui : transmettre les éléments du PGP prévoyant les mesures palliatives</p>
<p><u>Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses</u></p> <p>Ville : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées incluant les spécialités génériques) ■</p> <p>Hôpital : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées, incluant les spécialités génériques) ■</p>
<p>• Existe-t-il un usage hors AMM justifié? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p>
2. Solutions palliatives proposées
<p>a. Possibilité de contingentement</p> <p>1 - quantitatif : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, expliciter les modalités prévues ■</p> <p>2 - qualitatif : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, expliciter les modalités prévues ■</p>

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	à retourner par e-mail à l'adresse :
Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 2	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	

3 - restriction du circuit de distribution uniquement à la ville uniquement à l'hôpital

b. Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la même spécialité au sein de votre laboratoire

c. Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une même spécialité initialement destinés à d'autres marchés de UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition/importation)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :

- Type d'AMM :

- spécialité identique non oui (si non, préciser : dispositif d'administration différent, présentation différente....)

d. Possibilité de recours à une autre spécialité disponible à l'étranger (spécialité qui n'appartient pas à votre laboratoire)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :

- Type d'AMM :

- spécialité identique non (si non, préciser la différence) oui

e. Possibilité de re-mobilisation de stocks (hôpitaux, grossistes-répartiteurs)

f. Autres

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	à retourner par e-mail à l'adresse :
Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 2	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	

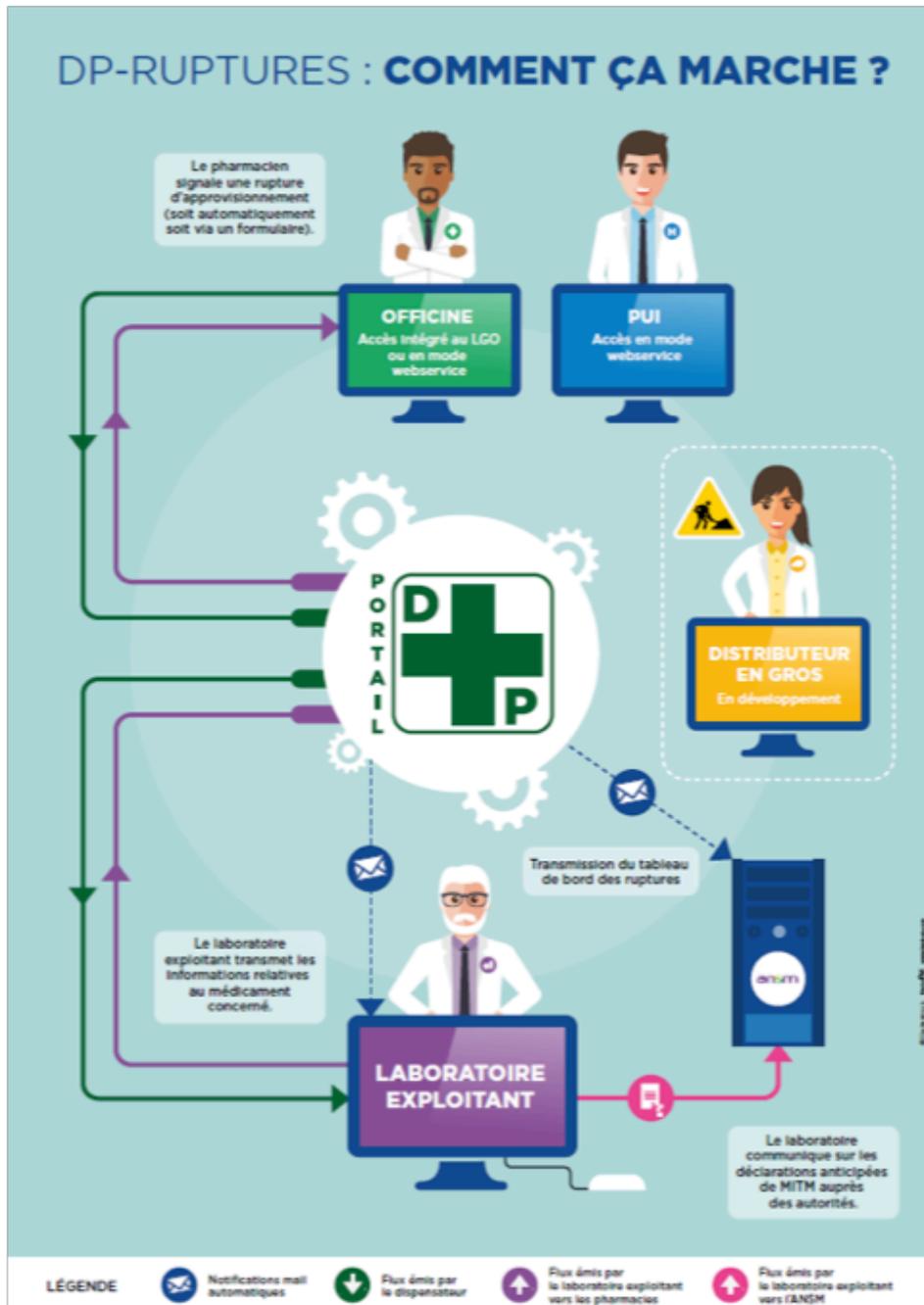
3. Informations
Information proposée (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) 
Joindre une copie des projets de documents d'information

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Cliquez ici pour entrer une date.



Annexe 2 : Le DP-Rupture



Annexe 3 : Lettre du laboratoire Panpharma aux professionnels de santé informant de l'extension de la durée de conservation à titre exceptionnel.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Le 20 mars 2018

EPOPROSTENOL PANPHARMA 0,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable ; CIP : 3400957767747

EPOPROSTENOL PANPHARMA 1,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable ; CIP : 3400957767976

Extension de la durée de conservation à titre exceptionnel pour certaines boîtes des lots n° 151115-02/152157 et 151116-02/152157 (contre-étiquetage)

Information destinée aux PUI des établissements auxquels Panpharma a distribué ses spécialités

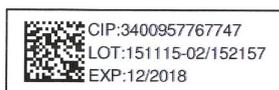
Madame, Monsieur,

Du fait d'une modification de l'équipement de fabrication des spécialités Epoprostenol Panpharma 0,5 mg et 1,5 mg à l'origine d'une interruption temporaire de la production, nous vous informons que la durée de conservation de certains de ces médicaments a été prolongée à titre exceptionnel en accord avec l'ANSM et pendant une période transitoire, afin de permettre la continuité de la mise à disposition des traitements auprès des patients. La qualité de produit reste la même.

Ainsi, certaines des boîtes d'Epoprostenol Panpharma qui seront distribuées à partir du 3 avril 2018 pourront porter une contre-étiquette apposée sur la boîte mentionnant la date de péremption prolongée ainsi qu'un encadré de couleur rouge précisant que seule la date d'expiration figurant sur cette boîte doit être prise en compte (voir ci-dessous). Pour ces boîtes, ne pas tenir compte des dates figurant sur le flacon de poudre et sur le flacon de solvant.

Mentions figurant sur les contre-étiquettes apposées sur ces boîtes :

EPOPROSTENOL PANPHARMA 0,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Lot 151115-02/152157

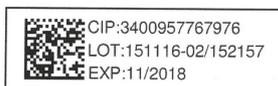


Prendre en compte exclusivement la date d'expiration figurant sur cette boîte

Page 1 sur 2



EPOPROSTENOL PANPHARMA 1,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Lot 151116-02/152157



Prendre en compte exclusivement la date d'expiration figurant sur cette boîte

Nous vous demandons de remettre la lettre d'information jointe en annexe à chaque patient auquel seront délivrées des boîtes munies de cette contre-étiquette.

Pour les boîtes ne portant pas cette contre-étiquette l'utilisation doit se faire comme habituellement jusqu'à la date de péremption figurant sur la boîte.

Pour toute information complémentaire et/ou déclaration, vous pouvez nous contacter :

PANPHARMA Exploitant

ZI du Clairay
35133 Luitré
Tél : 02.99.97.92.12
Email : pharmacovigilance@panpharma.fr

Par ailleurs, nous vous rappelons que vous devez déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de notre considération distinguée.

TK Nguyen
Pharmacien Responsable

Annexe: lettre d'information à remettre aux patients lors de la dispensation de boîtes contre-étiquetées.

Page 2 sur 2

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

PANPHARMA

Z.I. du Clairay - 35133 Luitré - France - Tél. (33) 02 99 97 92 12 - Fax (33) 02 99 97 91 27 - E-Mail : panpharma@panpharma.fr

S.A. au capital de 3 540 000 € - R.C.S. Rennes B 328 297 841 - Code APE 2120 Z - T.V.A. FR 58 328 297 841

Luitré : Z.I. du Clairay - 35133 Luitré - Tél. (33) 02 99 97 92 12 - Fax (33) 02 99 97 91 27

Beignon : 10 Rue du Chénot - Parc activité du Chénot - 56380 Beignon - Tél. (33) 02 97 75 84 00 - Fax (33) 02 97 75 84 84

Boulogne-Billancourt : 69-71 avenue Pierre Grenier - 92100 Boulogne-Billancourt - Tél. (33) 01 47 61 86 40 - Fax (33) 01 47 61 86 41

Annexe 4 : Lettre de l'ANSM à destination des professionnels de santé concernant les recommandations à la suite d'un dysfonctionnement des stylos d'adrénaline Emerade.



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2019

EMERADE® 150 microgrammes / EMERADE® 300 microgrammes / EMERADE® 500 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli (stylos auto-injecteurs d'adrénaline) : recommandations à la suite d'un risque de dysfonctionnement des stylos

Information destinée aux

- Allergologues
- Infirmiers/infirmières libéraux/libérales
- Médecins généralistes
- Médecins et infirmiers/infirmières exerçant dans les établissements scolaires
- Médecins et infirmiers/infirmières exerçant dans les PMI
- Pharmaciens
- Sages-femmes
- Urgentistes

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne des médicaments (EMA), le laboratoire Chauvin vous communique les informations suivantes relatives à la spécialité EMERADE :

- L'ANSM a été informée par le laboratoire Chauvin d'un risque de dysfonctionnement des stylos auto-injecteurs d'adrénaline EMERADE : des patients en Europe ont observé un blocage de l'aiguille dans le stylo au moment de l'utilisation. EMERADE 150/300/500 microgrammes solution injectable est indiqué dans le traitement des réactions allergiques aiguës sévères (choc anaphylactique) ;
- Le risque de dysfonctionnement des stylos EMERADE est très faible ;
- Vous devez informer vos patients de ce risque et leur transmettre les recommandations suivantes (voir fiche explicative jointe) :
 - Si le stylo ne s'est pas activé, utiliser le deuxième stylo ;
 - Si le deuxième stylo ne s'active pas, le repositionner en position d'injection sur la cuisse puis forcer l'activation en utilisant les deux mains ;
 - Porter en permanence sur soi les 2 stylos d'adrénaline ;
- L'approvisionnement des pharmacies d'officine en stylos EMERADE durant les prochains mois sera fortement perturbé ;

Annexe 5 : Exemple de liste des médicaments en rupture chez un grossiste transmise aux prescripteurs

PLOUGASTEL DAOULAS, le 05 juin 2018

PHARMACIE DE WESPORTPHARMACIE DE WESPORT Brunet Hamelin
19, Rue de Wesport
29470 PLOUGASTEL DAOULAS**Transmission de commande du 05/06/18**

Commande no: 79710

du: 05/06/18

Validée par: 06

Transmise le: 05-juin-18 11:02:48

en mode: PHARMAML

Transmise par: 06

Fournisseur: ALLIANCE HEALTHCARE

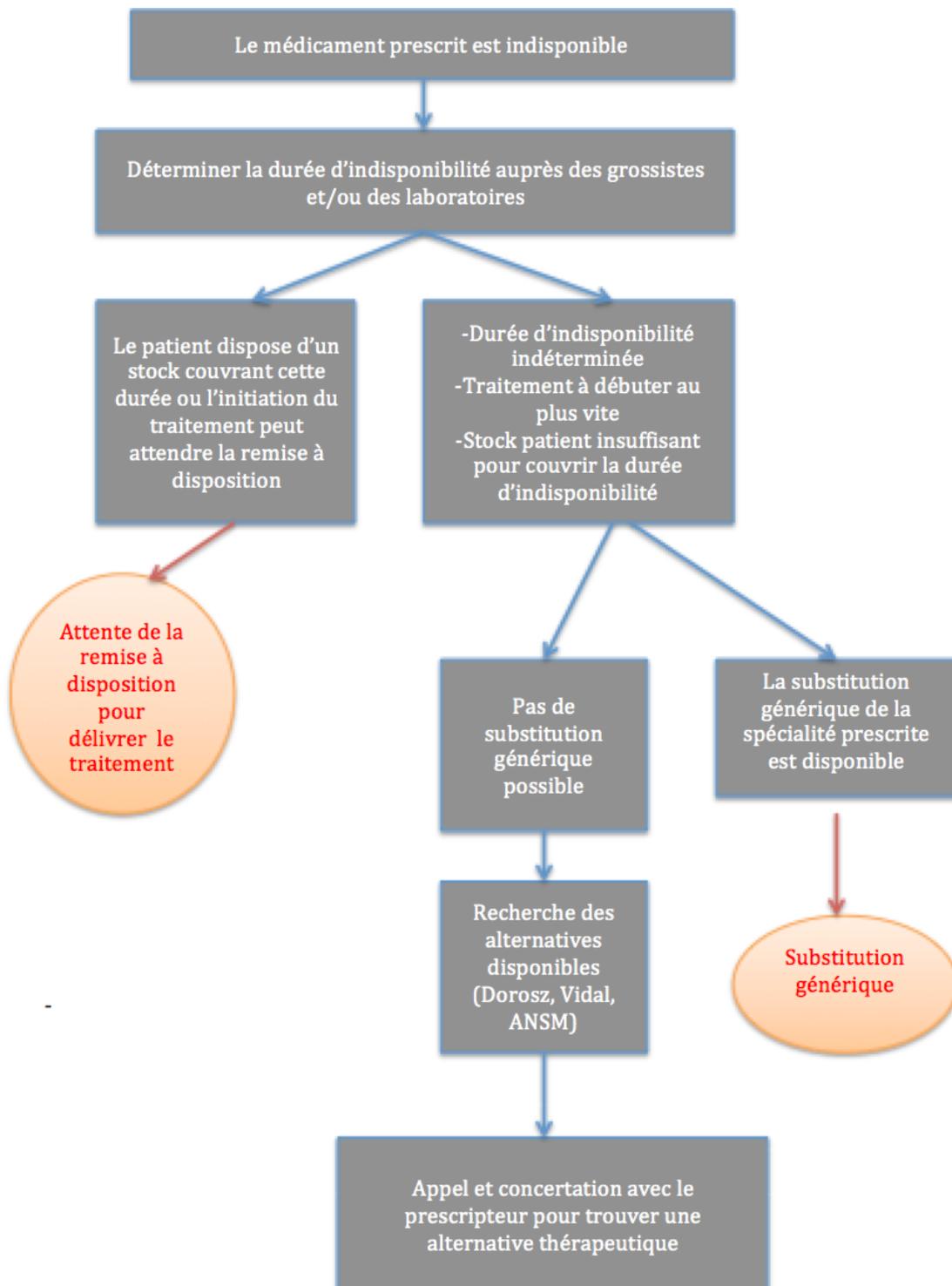
Code Produit	Désignation	Qté Cdée	Manquants	Différés	Tarif Cde	% Marque	PVente	Total HT	Dus
3400939628288	AFINITOR 10mg Cpr Plq/30	1	0		3330.960	2,84	3500,34	3330.960	0
3400934920448	ALDARA 5% CR 12SACH	4	4		50.350	11,82	58,3	201.400	1
			4						
									(Motif: Manque fabricant)
3400931357988	ALTIM SUSP INJ SER PRER/ 1,5ML	5	5		3.850	12,26	4,48	19.250	80
			5						
									(Motif: Manque fabricant)
3400933282677	ALYOSTAL VENIN ABEILLE 110MCG	1	1		13.120	15,54	15,86	13.120	0
			1						
									(Motif: Manque fabricant)
3400933282509	ALYOSTAL VENIN GUEP VES 110MCG	2	2		16.120	15,77	19,54	32.240	0
			2						
									(Motif: Manque fabricant)
3400930078273	AMLO/VALSART TEVA 5mg/ 160mg Cpr pell Plq/90x1	2	2		19.230	30,79	28,37	38.460	1
			2						
									(Motif: Manque fabricant)
3400930078167	AMLO/VALSART TEVA 5mg/ 80mg Cpr pell Plq/30x1	6	6		5.910	31,74	8,84	35.460	0
			6						
									(Motif: Manque fabricant)
3400930078198	AMLO/VALSART TEVA 5mg/ 80mg Cpr pell Plq/90x1	2	2		16.860	30,56	24,79	33.720	0
			2						
									(Motif: Manque fabricant)
3400930046135	ANDROTARDYL S INJ A/1ML	4	4		7.470	14,59	8,93	29.880	0
			4						
									(Motif: Manque fabricant)

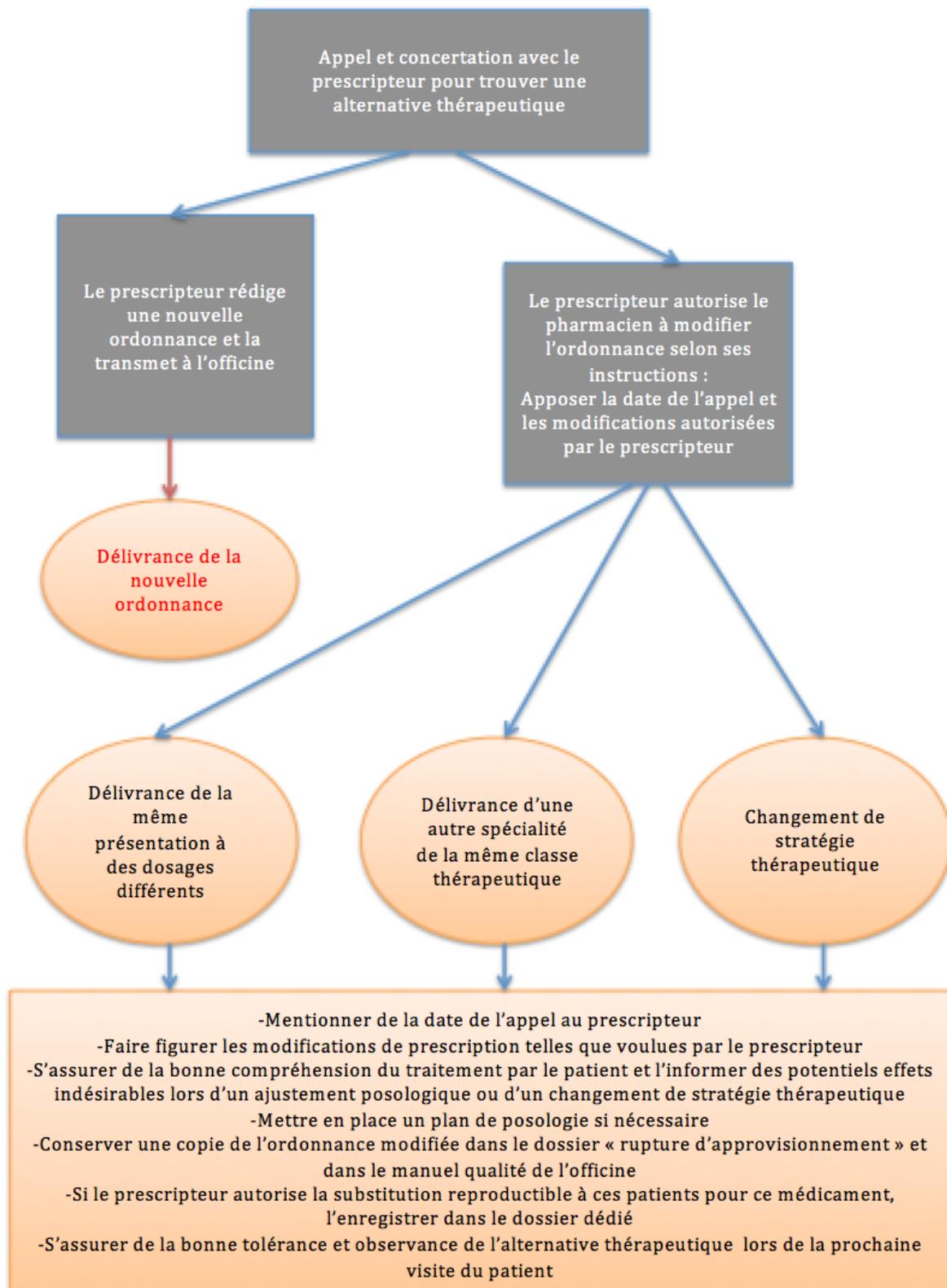
PHARMACIE DE WESPORT

PHARMACIE DE WESPORT Brunet Hamelin
19, Rue de Wesport
29470 PLOUGASTEL DAULAS

Code Produit	Désignation	Qté Cdée	Manquants	Différés	Tarif Cde	% Marque	PVente	Total HT	Dus
3400926939939	ASPIRINE PROTECT100MG CPR 30	40	40		1.680	7,79	1,86	67.200	2
			40		(Motif: Manque fabricant)				
3400937082020	AVAXIM HEPA A SER+2AIG	1	1		18.980	15,89	23,04	18.980	1
			1		(Motif: Manque fabricant)				
3400932247929	CIRKAN SUPPO B/12	1	1		4.820	31,14	7,7	4.820	0
			1		(Motif: Manque fabricant)				
3400921658286	CLARELUX500MCG MOUS CUT FL100G	4	4		11.120	15,27	13,4	44.480	0
			4		(Motif: Manque fabricant)				
3400931994107	COLPOTROPHINE 1% CR T/ 30G	2	2		3.890	12,33	4,53	7.780	1
			2		(Motif: Manque fabricant)				
3400935120601	DECONTRACTYL 500 CP	1	1		5.780	15,22	7,5	5.780	0
			1		(Motif: Manque fabricant)				
3400932096862	DETURGYLONE PDRE+1FL PULV/10M	1	1		2.410	36,13	4,15	2.410	0
			1		(Motif: Manque fabricant)				
3400932399192	DIPROSALIC LOT FL/30G	5	5		2.430	8,78	2,72	12.150	1
			5		(Motif: Manque fabricant)				
3400931984399	DIPROSONE 0,05% LOT FL/ 30GDD	5	5		2.590	9,44	2,92	12.950	2
			5		(Motif: Manque fabricant)				
3400930056509	ENALAP/LERC BOUCH 20mg/ 10mg Cpr pell Plq/30	1	1		5.420	31,6	8,09	5.420	0
			1		(Motif: Pas en stock, ne tenons pas)				

Annexe 6 : Arbre décisionnel pour la procédure de gestion des ruptures d'approvisionnement en pharmacie d'officine nécessitant l'appel au prescripteur.





CORBEAU, Paul - Les ruptures d'approvisionnement en pharmacie d'officine : Etat des lieux et axes d'amélioration.

120 feuilles., 14 figures, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont de plus en plus fréquentes dans le monde depuis plusieurs années.

Ces ruptures sont la conséquence d'une chaîne de production de plus en plus technique et mondialisée et d'une demande mondiale toujours plus importante. La capacité de réaction des fabricants et des distributeurs face à ces phénomènes est limitée par les contraintes réglementaires et économiques. Les ruptures peuvent pénaliser les patients dans l'accès aux traitements et peuvent menacer la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique.

Malgré les différentes mesures réglementaires et législatives prises par les autorités sanitaires et les pouvoirs publics depuis 2011 en France, les signalements de rupture augmentent chaque année et constituent un défi majeur pour l'accès au soin.

Le pharmacien d'officine est en première ligne face à ce phénomène par son rôle de dispensation du médicament. La recherche de solutions à ce problème mobilise les équipes officinales et les soignants au quotidien. La mise en place de mesures supplémentaires dans les prochaines années apparaît nécessaire afin de préserver un circuit de soin efficace et sûr pour les patients.

Rubrique de classement : PHARMACIE, OFFICINE

Mots-clés : rupture, approvisionnement, médicament, chaîne de production, chaîne de distribution, alternatives thérapeutiques, stock, France, thèse

Mots-clés anglais MeSH : Drug shortages, medicines, supply chain , pharmacy, stock, thesis

Président :

Monsieur GAMBAROTA Giulio

JURY : Assesseurs :

Monsieur MENS Thierry [directeur de thèse]

Madame HAMELIN Laure [examineur]