

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2019

THESES 2019 TOU3 2047

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

EVENO NICOLAS

**LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS EN OFFICINE :  
ANALYSE ET PERSPECTIVES**

Date de soutenance : 1 Juillet 2019

Directeur de thèse : Pr Florence TABOULET

JURY

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET  
1er assesseur : Monsieur le Docteur Renaud BALLU  
2ème assesseur : Monsieur le Docteur Fernand CARRERAS  
3ème assesseur : Monsieur le Docteur Benjamin TROUILLET

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> janvier 2019**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P. (*)	Mme ARELLANO C. (*)
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Mme AUTHIER H.
M. PUISSET F.	M. BERGE M. (*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Mme BON C.
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	M. BOUJILA J. (*)
Mme THOMAS F. (*)	M. BROUILLET F.
	Mme CABOU C.
	Mme CAZALBOU S. (*)
	Mme CHAPUY-REGAUD S.
	Mme COLACIOS C.
	Mme COSTE A. (*)
	M. DELCOURT N.
	Mme DERAÈVE C.
	Mme ECHINARD-DOUIN V.
	Mme EL GARAH F.
	Mme EL HAGE S.
	Mme FALLONE F.
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A.
	Mme HALOVA-LAJOIE B.
	Mme JOUANJUS E.
	Mme LAJOIE-MAZENC I.
	Mme LEFEVRE L.
	Mme LE LAMER A-C.
	M. LEMARIE A.
	M. MARTI G.
	Mme MIREY G. (*)
	Mme MONFERRAN S.
	M. Olichon A.
	Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)
	M. Sainte-Marie Y.
	M. Stigliani J-L.
	M. SUDOR J. (*)
	Mme TERRISSE A-D.
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)
	Mme VANSTEELANDT M.
	Mme WHITE-KONING M. (*)

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités
Mme LARGEAUD L.	Mme MARTINI H
M. MOUMENI A.	Physiologie
M. METSU D.	
Mme PALUDETTO M.N.	
M. PAGES A.	
Mme SALABERT A.S	

## Remerciement

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué à rendre ce travail de thèse possible. Et plus particulièrement à ma directrice de thèse mais également présidente du jury, madame le Professeur Florence TABOULET pour ses conseils, sa disponibilité et son aide dans la réalisation de ce travail, ainsi que pour ces enseignements indispensables durant mes études. Vous êtes une des richesses de notre faculté de par votre expertise et votre engagement auprès des étudiants. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie également les membres de ce jury, monsieur le Docteur Renaud BALLU et monsieur le Docteur Fernand CARRERAS pour avoir accepté de juger mon travail et de l'enrichir de votre vision. Vous m'honorer par votre présence au sein de ce jury. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon respect.

À monsieur le Docteur Benjamin TROUILLET avec qui j'ai le privilège de travailler au quotidien. Ton sérieux, tes compétences et ton énergie sont pour moi un modèle. Je te remercie pour ton accueil chaleureux ainsi que ta bienveillance à notre égard à Manon et moi. J'espère que nous continuerons à « révolutionner » la pharmacie ensemble.

Merci à ma famille, merci à ma Maman et à mon Beau Père pour leur indéfectible soutien tout au long de ces années même à travers les difficultés et qui ont toujours veillé à nous offrir le maximum de leur amour, je vous aime.

À Manon, ton amour m'emplie de joie au quotidien depuis le premier jour. Toutes ces années n'auraient pas eu ma même saveur sans ta présence près de moi. J'ai hâte de vivre de nouvelles aventures à tes côtés. Je t'aime profondément.

À mon père pour son soutien.

À mes frères Vincent et Nathan, pour votre énergie, votre espièglerie et pour tous les moments que nous avons vécu et qu'il nous reste à partager.

À Mario, tu fus pour moi un véritable mentor, ta générosité et ta bienveillance n'ont d'égal chez aucun homme. Tu m'as tant appris et tant offert. Avoir pu partager ces moments avec toi fut un privilège. J'espère être à la hauteur de ta mémoire.

A mes grands-parents maternelle et paternelle pour qui j'ai une pensée tendre.

To David and Patrick, you are both formidable people and i cherish every moment that we share together. Thank you for being here today, your presence means a lot to me.

À mes oncles, tantes et cousins à qui je pense malgré le temps et la distance qui nous sépare.

A Carmelle, merci pour votre gentillesse et votre accueil au sein de votre famille que je considère aujourd'hui comme la mienne.

A Guillaume, mon beau-frère préféré, pour ta joie de vivre, ta malice et ton amitié ainsi qu'à Marine.

A toute ma belle-famille : Michelle, Fred, Cecile, Valentine, Leon, Pascale, Roland, Bruno, Jérémie, Antoinette, Pauline, Florent, Anna, Julie, Camille, Totoche, Yvette, Dominique, Christophe et tous ceux que je n'ai pas cité, pour tous ces bons moments, votre sens de l'intégration, du partage.

À Pierre et Corinne pour ces six mois de stage, votre bienveillance et vos conseils sont des exemples dans ma vie professionnelle de tous les jours.

À Justine et Laurène, pour ces deux dernières années de fac.

À mes amis de longue date, ceux de près comme de loin, pour avoir partagé ces années.

À tous ceux qui sont présents en ce jour de thèse, merci de partager ce moment avec moi.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENT</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE 1. CIRCUIT DU MEDICAMENT</b> .....	<b>12</b>
I.    GENERALITES.....	12
II.   LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	12
1) <i>Les fabricants</i> .....	12
2) <i>Les Importateurs</i> .....	12
3) <i>Les exploitants</i> .....	13
4) <i>Les dépositaires</i> .....	13
5) <i>Les grossistes-répartiteurs</i> .....	13
6) <i>Les distributeurs en gros à l'exportation</i> .....	13
7) <i>Les centrales d'achat pharmaceutique</i> .....	13
8) <i>Les courtiers</i> .....	13
III.  LE ROLE DE L'ANSM.....	14
IV.  LES DIFFERENTES ETAPES DU CIRCUIT DU MEDICAMENT .....	16
1) <i>La fabrication</i> .....	16
2) <i>La distribution</i> .....	17
3) <i>La dispensation officinale</i> .....	22
4) <i>L'après délivrance</i> .....	22
<b>PARTIE 2. CAUSES DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS</b> .....	<b>25</b>
I.    DEFINITIONS DES RUPTURES DE MEDICAMENTS.....	26
1) <i>La rupture de stock</i> .....	26
2) <i>La rupture d'approvisionnement</i> .....	27
II.   RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT LIE A LA FABRICATION .....	27
1) <i>Abandon de la production de certaines matières actives</i> .....	27
2) <i>Défaut de qualité des matières premières importées</i> .....	28
3) <i>Abandon de production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité</i> .....	29

4) Ruptures de stock de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication, à la politique menée en matière de fabrication en particulier de certaines formes de médicaments ou de gestion de stocks industriels.....	30
III. RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT LIEES AU CIRCUIT DE DISTRIBUTION .....	33
IV. DIFFICULTES PARTICULIERES RENCONTREES AU NIVEAU DES PHARMACIES D'OFFICINES .....	34
V. SYNTHESE .....	35
<b>PARTIE 3. CONSEQUENCES DE CES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENT .....</b>	<b>38</b>
I. LES MEDICAMENTS A MARGE THERAPEUTIQUES ETROITE .....	38
II. LES MEDICAMENTS D'INTERET THERAPEUTIQUE MAJEUR .....	39
III. LES MEDICAMENTS INDISPENSABLES OU ESSENTIELS.....	40
IV. CLASSES THERAPEUTIQUES LES PLUS TOUCHEES.....	41
V. REPERCUSSIONS DES RUPTURES SUR LES PATIENTS.....	43
1) Absence de la prise du traitement .....	43
2) Effet de substitution.....	44
VI. REPERCUSSIONS DES RUPTURES POUR LES LABORATOIRES .....	45
VII. ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES .....	46
1) Spécialités inscrites au répertoire des médicaments génériques.....	46
2) Médicament « biosimilaire » .....	48
3) « Équivalent thérapeutique ».....	49
VIII. CONTINGEMENT .....	51
1) Cas du Celstène® 0,05% solution buvable en goutte .....	51
IX. IMPORTATION.....	52
X. LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (ATU) .....	53
XI. LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (RTU) .....	54
XII. LES EXTENSIONS DE DATE D'EXPIRATION DE LOTS .....	55
XIII. LES VARIATIONS D'AMM .....	56
XIV. LES VACCINS .....	56
1) Généralités.....	56
2) Fragilité particulière de la « supply chain » .....	57
3) Les causes des ruptures de stock de vaccins .....	59
4) Cas du Pneumo 23 et du Pneumovax.....	61
<b>PARTIE 4. SOLUTIONS POUR LUTTER CONTRE LES RUPTURES .....</b>	<b>64</b>
I. ÉVOLUTION DE LA LEGISLATION ET DE LA REGLEMENTATION ENCADRANT LES RUPTURES DE MEDICAMENTS .....	64
II. LE DP-RUPTURES .....	68
III. VIGIRUPTURE.....	69
IV. EFFICACITE DES MESURES ENGAGEES .....	70
V. PROPOSITIONS DES SOLUTIONS A METTRE EN ŒUVRE .....	71
1) Proposition du Leem .....	71

2) Propositions de l'Académie de pharmacie.....	75
3) Propositions de la mission sénatoriale.....	79
VI. ACTION A METTRE EN PLACE A L'OFFICINE .....	85
1) Démarche qualité .....	85
2) Proposition personnelle de procédure de gestion des ruptures de stock.....	88
3) Gestion des stocks.....	90
4) Gestion des alternatives thérapeutiques .....	91
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>94</b>

## Liste des abréviations

Afsapps : l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARS : Agences Régionales de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Anti-vitamine K

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAP : Centrale d'Achat Pharmaceutique

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CIP : Code Identifiant de Présentation

CSP : Code de la Santé Publique

DP : Dossier Pharmaceutique

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

INCa : Institut National du Cancer

Leem : Les entreprises du médicament

MITM : Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs

MISS : Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PGP : Plans de Gestion des Pénuries

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

SRA : Structures de Regroupement à l'Achat

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée

## Liste des figures

Figure 1 : Circuit de distribution du médicament en France <sup>9</sup> .....	18
Figure 2 : Parts de marché des différents acteurs de la répartition du médicaments en France métropolitaine en 2018 <sup>10</sup> .....	19
Figure 3 : Nombre de CIP déclarés en rupture d'après le DP-Ruptures. <sup>19</sup> .....	25
Figure 4: Durée médianes des ruptures d'approvisionnement en officines d'après le DP-ruptures.....	26
Figure 5 : Vulnérabilité de la chaine d'approvisionnement du médicament Leem 2019 .....	35
Figure 6 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stocks de médicaments. Leem 2018 .....	41
Figure 8: Étape de fabrication d'un vaccin, d'après Leem, 2013 <sup>22</sup> .....	58

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Champs de compétence de l'ANSM <sup>5</sup> .....	15
Tableau 2. Déclaration des ruptures par classes de médicaments DP rupture avril 2019 <sup>19</sup> ...	42
Tableau 3: Liste des autorisations d'importations de médicament depuis janvier 2019 ANSM .....	53
Tableau 4 : Protocole de vaccination contre le Pneumocoque HAS.....	62

## Introduction

Le pharmacien a pour mission d'assurer par sa compétence le circuit du médicament dans son intégralité. Ce circuit part de la recherche jusqu'à la délivrance, et va être nécessaire afin de garantir la production, la qualité et la sécurité des produits de santé. Il permet ainsi aux patients d'avoir accès aux bons médicaments ainsi qu'aux conseils de bon usage et ceci dans des délais très courts chez un professionnel de santé facilement accessible.

Toutefois il est devenu commun que des ruptures de stock de certains produits de santé privent le patient de l'accès à son traitement et donc entraînent une cassure dans la continuité des soins.

La rupture de stock n'est pas un événement nouveau ; dans la pratique celle-ci est quotidienne et les professionnels de santé se doivent de trouver des réponses à apporter au patient, en concertation avec les équipes médicales, afin d'assurer la prise en charge du patient. Malheureusement il est courant que pour certains produits pharmaceutiques les alternatives n'existent pas.

Ces dernières années ce phénomène prend de l'ampleur tant au niveau national qu'à l'international et les dispositifs législatifs et juridiques, pris de court, n'arrive pas à enrayer cette progression et apporter une solution viable.

Notre travail va consister dans une première partie à retracer le parcours du médicament de de la production jusqu'à la délivrance au patient afin d'identifier dans une seconde partie, les causes multiples de ces ruptures.

La troisième partie développera les conséquences en termes de santé publique de ces ruptures notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les médicaments « indispensables » et les vaccins en France ainsi que le choix des alternatives thérapeutiques.

Enfin, dans une quatrième partie nous ferons l'inventaire des dispositifs mis en place au cours de ces dernières années à tous les niveaux pour lutter contre ces ruptures ainsi que les propositions des différents acteurs.

# Partie 1. Circuit du médicament

## I. Généralités

Pour comprendre l'origine des ruptures d'approvisionnement en médicament il est indispensable de bien connaître le circuit du médicament.

Il s'agit d'un produit complexe qui nécessite l'intervention de nombreux acteurs qui doivent se soumettre à une réglementation très stricte comprenant de nombreuses étapes allant de la fabrication à la dispensation.

## II. Les établissements pharmaceutiques

Seuls des établissements autorisés par L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peuvent assurer la fabrication des médicaments à usage humain, des médicaments expérimentaux et d'autres produits de santé relevant du monopole pharmaceutique, l'importation et l'exploitation des spécialités pharmaceutiques. Ils ont la dénomination d'établissements pharmaceutiques<sup>1</sup>. Ces derniers, conformément au code de la santé publique (CSP), « doivent être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien »<sup>2</sup> et qui doivent se soumettre à des textes de bonnes pratiques dont les principes sont définis par décisions de l'ANSM tels que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain (BPDG)<sup>3</sup>. On distingue différents types d'établissement pharmaceutiques dont les rôles au sein de la chaîne du médicament sont variés et définis par le CSP :

### 1) Les fabricants

Les fabricants se livrent, 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, produits ou objets.<sup>4</sup>

### 2) Les Importateurs

Les importateurs se livrent, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets issus d'États non membres de l'union européen ou fabriqué par un établissement non autorisé au sein de l'union européenne.<sup>4</sup>

### 3) Les exploitants

Les exploitants se livrent à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.<sup>4</sup>

### 4) Les dépositaires

Les dépositaires se livrent, pour le compte d'un exploitant, d'un fabricant ou d'un importateur au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont il n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.<sup>4</sup>

### 5) Les grossistes-répartiteurs

Les grossistes-répartiteurs se livrent à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état aux officines.<sup>4</sup>

### 6) Les distributeurs en gros à l'exportation

Les distributeurs « en gros à l'exportation » se livrent à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur exportation en l'état.<sup>4</sup>

### 7) Les centrales d'achat pharmaceutique

Les centrales d'achat se livrent, soit en leur nom et pour leur 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.<sup>4</sup>

### 8) Les courtiers

On entend par activité de courtage de médicaments toute activité liée à la vente ou à l'achat qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale. Les médicaments en question doivent

posséder une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et cette activité doit être déclarée auprès de l'ANSM.<sup>4</sup>

### III. Le rôle de l'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations.

Elle est dotée de nouvelles responsabilités et missions, et ses pouvoirs et moyens sont renforcés. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Ses deux principales missions sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ainsi que de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Elle est compétente pour tous les médicaments, les produits biologiques et les dispositifs médicaux ainsi que d'autres produits tels que les cosmétiques, encres de tatouage ou encore les biocides.<sup>5</sup>

<b>Médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières</li><li>• Médicaments dérivés du sang</li><li>• Stupéfiants et psychotropes</li><li>• Vaccins</li><li>• Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations</li><li>• Préparations magistrales et hospitalières</li></ul>
<b>Produits biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Organes, tissus, cellules utilisées à des fins thérapeutiques</li><li>• Produits de thérapie cellulaire et génique</li><li>• Produits sanguins labiles</li><li>• Produits thérapeutiques annexes</li></ul>
<b>Dispositifs médicaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thérapeutiques de diagnostic in vitro</li><li>• Des plateaux techniques</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Logiciels médicaux</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biocides</li> <li>• Encres de tatouages</li> </ul>

*Tableau 1 : Champs de compétence de l'ANSM<sup>5</sup>*

L'ANSM développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union européenne dont :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits des produits de santé ;
- L'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- Le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, et saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

L'ANSM va également gérer les ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) dont nous parlerons plus en détail par la suite.

Une des missions phare de l'ANSM est d'assurer au mieux, pour le territoire national, la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique. À cette fin, l'ANSM sollicite et coordonne les mesures à mettre en place par les laboratoires pharmaceutiques permettant :

- La mise en œuvre de mesures d'optimisation de la répartition des stocks (suivi des stocks, contingentement quantitatif et/ou qualitatif) ;
- Le report sur des spécialités concurrentes avec les recommandations correspondantes le cas échéant, et sollicitations des laboratoires concernés pour augmenter la production de médicaments qui offrent une alternative ;
- L'importation de médicaments disponibles à l'étranger mais ne disposant pas d'AMM en France, après vérification de leur conformité aux exigences nationales ;
- La communication auprès des professionnels de santé et/ou des patients. <sup>6</sup>

L'ANSM développe également l'information des patients, des professionnels de santé, des relais professionnels et sociétés savantes, de la presse... et assure sa diffusion à travers les outils adaptés. Il s'agit de renforcer la transparence des travaux des différentes instances.

Elle met en place la collaboration avec les partenaires institutionnels comme l'agences régionales de santé (ARS) ou l'assurance maladie, les sociétés savantes des professionnels de santé et les associations de patients.

Elle va également promouvoir la vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union Européenne.<sup>6</sup>

#### IV. Les différentes étapes du circuit du médicament

##### 1) La fabrication

Les établissements pharmaceutiques fabricants assurent en intégralité ou en partie la fabrication des médicaments en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme.<sup>4</sup>

À ce titre la fabrication comprend différentes étapes :

- L'achat des matières premières indispensables à la fabrication (principe-actifs, excipients, etc.) ;
- L'achat des articles de conditionnement (blisters, flacons, boites, etc.) ;
- Les opérations de production ;
- Les opérations de contrôle de la qualité et de libération des lots ;
- Les opérations de stockage correspondant aux différentes étapes du processus de fabrication ;<sup>4</sup>

Les opérations de production consistent en la pesée et le mélange des matières premières qui ont été préalablement contrôlées et dont la conformité avec les référentiels et l'AMM ont été établis. Ensuite, selon sa forme galénique le médicament, est soit conditionné directement pour les formes liquides ou semi-solides, soit, pour les formes solides, moyennant des étapes de compression/séchage ou d'enrobage/encapsulation voire lyophilisation. Il sera par la suite mis dans un conditionnement primaire puis secondaire avant d'être stocké en attendant d'être libéré par le fabricant.<sup>7</sup>

Un dysfonctionnement, un incident ou une non-conformité à n'importe quel niveau du processus de fabrication pourra être responsable de retard de fabrication, voire entraîner l'arrêt de celle-ci comme nous le verrons plus en détail par la suite.

## 2) La distribution

Suite à la libération du lot par le laboratoire fabricant, le médicament va être vendu aux acteurs chargés de sa distribution via différents canaux.

La distribution en gros de médicament est réalisée par les grossistes-répartiteurs ainsi que par les entreprises du médicaments pour les pharmacies d'officine et les pharmacies hospitalières.

La distribution en gros de médicaments est définie par le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain comme « toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public ». <sup>8</sup>

Ces intermédiaires sont, entre-autre, tenus au respect d'un ensemble d'obligations plus spécifiques, et notamment :

- A commercialiser des spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ;
- Détenir une autorisation d'exercer sur le territoire national qui sera délivrée par l'autorité nationale compétente ;
- Répondre à des exigences spécifiques en termes de personnel, de locaux et d'équipements selon les textes réglementaires en vigueur. <sup>9</sup>

Ces acteurs sont les fabricants, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, ainsi que les centrales d'achats pharmaceutiques.

Les établissements pharmaceutiques fabriquent, importent et vendent des médicaments. Ces ventes peuvent être faites soit directement aux officines de ville et aux pharmacies à usage intérieur, soit aux grossistes-répartiteurs.

Les dépositaires assurent pour le compte des entreprises pharmaceutiques qui le souhaitent la logistique de distribution en gros des médicaments principalement à destination des PUI. Les grossistes-répartiteurs achètent aux fabricants les médicaments pour les revendre principalement aux officines de pharmacie.

Tous ces établissements pharmaceutiques sont autorisés et régulièrement inspectés par l'ANSM.

a. Circuit de distribution en ville

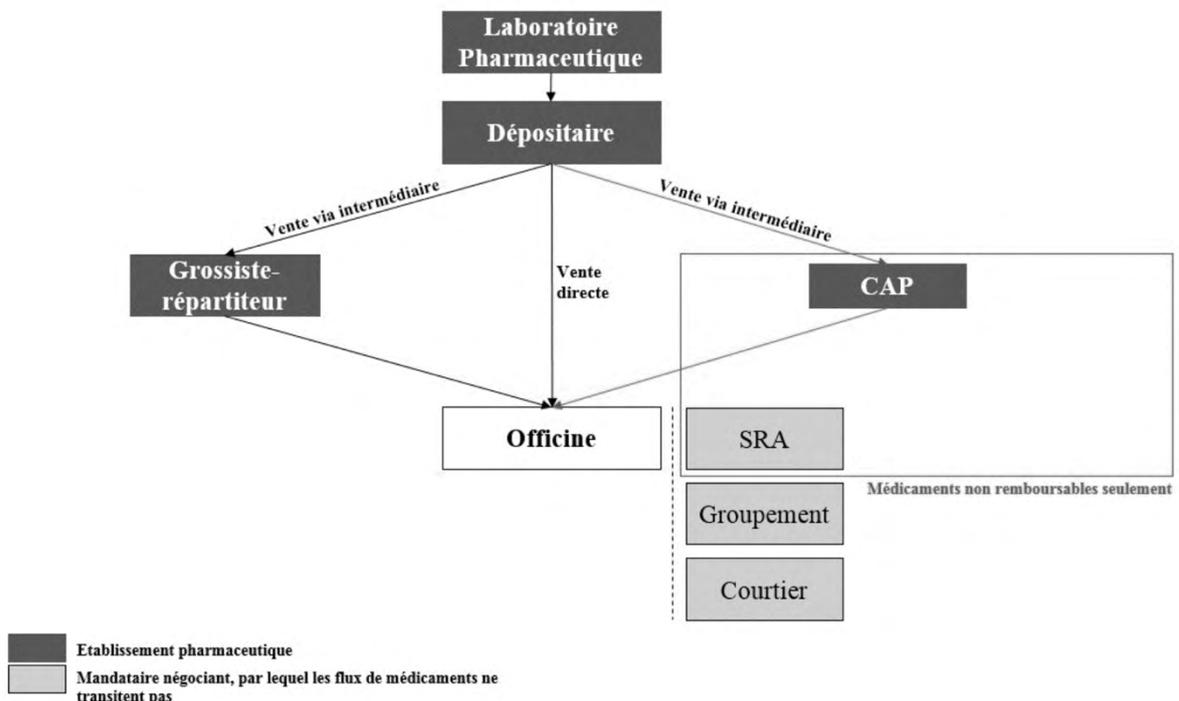


Figure 1 : Circuit de distribution du médicament en France<sup>9</sup>

CAP : Centrale d'achat pharmaceutique

SRA : Structure de regroupement à l'achat

Le premier maillon de la chaîne de distribution du médicament sont les laboratoires pharmaceutiques. Ils stockent et livrent leurs produits généralement par le biais de dépositaires, lesquels agissent comme des plateformes logistiques, au nom et pour le compte des laboratoires.

Le circuit « classique » de distribution du médicament en ville se fait dans 80% des cas par l'intermédiaire des grossistes-répartiteurs.

Ces derniers achètent les produits en gros aux laboratoires pharmaceutiques au Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT), avec des remises potentielles. Ces produits sont ensuite gérés, stockés et revendus aux officines en fonction de leurs besoins quotidiens, au PFHT ajusté de la marge du grossiste-répartiteur et d'éventuelles remises. Les officines revendent elles-mêmes les produits au consommateur final au Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC). Ce prix comprend notamment la marge du pharmacien et la Taxe sur la Valeur Ajoutée (TVA).<sup>9</sup>

Selon Les entreprises du médicament, le Leem, il existe en France 7 entreprises de répartition, ce qui représente 186 établissements de distribution en gros de médicaments en France métropolitaine qui vont travailler en collaboration avec les 21 510 pharmacies d'officines. Ce qui fait une moyenne d'un centre pour 125 officines.<sup>10 11</sup>

Les opérations pharmaceutiques et logistiques sont encadrées par un pharmacien responsable pour garantir leur qualité.

Aujourd'hui, il existe 7 acteurs majeurs : OCP Répartition, CERP Rouen, Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phoenix Pharma, CERP Bretagne Atlantique et Sogiphar qui à eux sept représentent 97,5% du marché de la répartition en France Métropolitaine et les deux tiers du marché européen.<sup>9 12</sup>

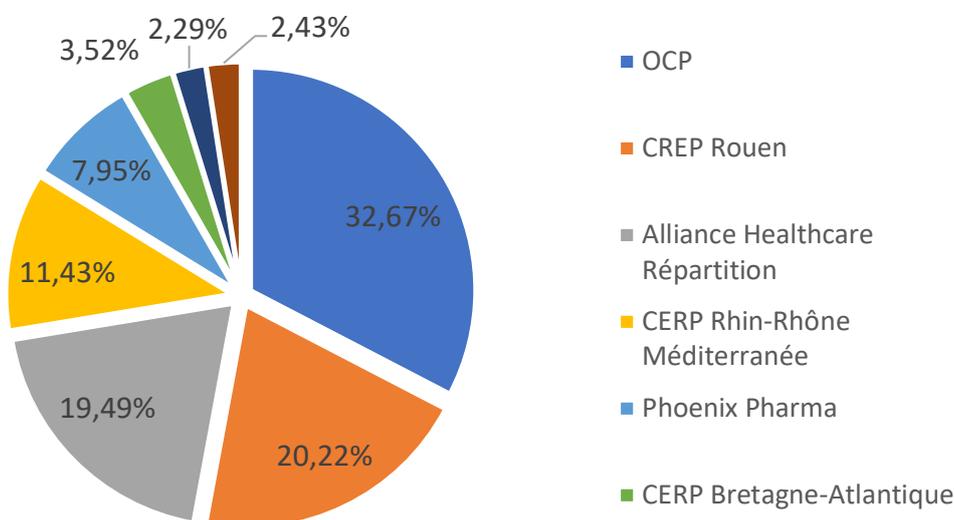


Figure 2 : Parts de marché des différents acteurs de la répartition du médicaments en France métropolitaine en 2018 <sup>10</sup>

Les grossistes-répartiteurs sont tenus par des obligations propres définies à l'article R. 5124-59 du CSP, et notamment de :

- Déclarer auprès de l'ANSM le territoire sur lequel ils exercent leur activité de répartition ;
- Disposer, en vue de sa distribution, d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France ;
- Respecter, sur leur territoire de répartition, des obligations dites « de service public ». Ces obligations comprennent notamment (en dehors du samedi après 14 heures, du dimanche et des jours fériés) :
  - o D'être en mesure de satisfaire à tout moment la consommation de leur clientèle habituelle durant au moins deux semaines ;
  - o De livrer dans les vingt-quatre heures toute commande passée de toute présentation des spécialités commercialisées ;
    - Pour les spécialités pharmaceutiques appartenant à des groupes génériques, les grossistes répartiteurs doivent être en mesure de livrer la spécialité de référence et au moins une spécialité générique ;
    - Dans le cas d'un groupe générique sans spécialité de référence, au moins deux spécialités génériques ;

Ces obligations de service public prennent la forme, le weekend et les jours fériés, d'un système d'astreinte inter-entreprises, auquel sont tenus tous les grossistes-répartiteurs, et qui vise à permettre la livraison de médicaments dans les délais et au maximum dans les huit heures à la demande du préfet ou d'un pharmacien d'officine assurant le service de garde. L'ANSM assure un suivi du respect de ce système d'astreinte.<sup>13</sup>

Outre ce circuit, d'autres modes de distribution ont vu le jour. Il s'agit en premier lieu des ventes directes de produits par les laboratoires pharmaceutiques aux officines, dans le cadre desquelles les officines sont livrées directement par le dépositaire agissant au nom et pour le compte du laboratoire, et par conséquent sans passer par le grossiste-répartiteur. Contrairement au grossiste-répartiteur, le dépositaire n'est donc pas propriétaire des

marchandises. Les ventes directes peuvent être pratiquées tant sur les médicaments remboursables que sur les médicaments non remboursables.<sup>9</sup>

Les médicaments non remboursables peuvent également être achetés et distribués par l'intermédiaire d'une Centrale d'Achat Pharmaceutique (CAP).

Les CAP peuvent être indépendantes ou être, par exemple, associées à des groupements informels d'officines ou à des Structures de Regroupement à l'Achat (SRA). Elles peuvent également être intégrées au sein du groupe auquel appartient un grossiste-répartiteur.

Les CAP traitent avec les laboratoires pharmaceutiques qui les livrent par le biais des dépositaires. Elles redistribuent ensuite les produits aux officines.

Enfin, l'achat de médicaments non remboursables peut faire l'objet d'une négociation groupée des officines avec les laboratoires pharmaceutiques via des SRA ou des groupements plus informels. Ces structures ne détenant pas le statut d'établissements pharmaceutiques, ne peuvent en revanche pas acquérir et revendre elles-mêmes les produits aux officines. Par conséquent, s'agissant de l'achat et de la revente, elles doivent toujours passer par un établissement pharmaceutique, comme par exemple une CAP ou un grossiste-répartiteur.<sup>9</sup>

#### b. Particularité du circuit de distribution aux PUI

Contrairement aux officines de ville, les établissements de santé et les établissements médico-sociaux de toute nature (hôpitaux, cliniques, centres de cure...) peuvent disposer d'une PUI et achètent 95% de leurs médicaments directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants.

Les procédures d'achat des établissements sont différentes selon le statut juridique public ou privé de l'établissement considéré. Pour les établissements publics, ces achats se font dans le respect d'une procédure d'appel d'offre régie par le code des marchés publics.

Seulement 5 % des achats des PUI sont effectués auprès des grossistes-répartiteurs, essentiellement pour des dépannages ou des compléments non prévus par l'appel d'offre.

Les établissements publics et privés participant au service public ne sont autorisés à acheter des médicaments qu'inscrits sur une liste fixée par arrêté ministériel après avis de la Commission de la Transparence, la liste des médicaments agréés aux collectivités.<sup>14</sup>

### 3) La dispensation officinale

L'ultime étape de stockage du médicament avant sa dispensation au patient est la pharmacie d'officine.

Ces dernières sont approvisionnées, pour la plupart, de façon biquotidienne par les grossistes répartiteurs et avec une régularité variable selon les cas (mensuelle, semestrielle, à la demande etc.) par les laboratoires pharmaceutiques, leurs dépositaires ou directement par d'autres officines par le biais de rétrocessions.

La gestion des stocks en produits de santé est différente d'une officine à une autre car elle est, entre autres, fonction de la taille de l'établissement, des habitudes de prescription des praticiens environnants, des besoins thérapeutiques des patients de la pharmacie.

L'officine est le lieu de dispensation des médicaments aux patients. Comme définie dans le CSP et repris dans les bonnes pratiques de dispensation (BPD), la dispensation est « 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. Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »<sup>15</sup>

### 4) L'après délivrance

La dispensation du médicament réalisée, le produit de santé est entre les mains du patient. Le travail ne s'arrête pas là. En effet le pharmacien, en tant que professionnel de santé doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement ainsi que l'adhésion du patient à son traitement afin d'assurer sa bonne observance.

Ensuite, malgré toutes les précautions et les contrôles pris tout au long de la chaîne du médicament, de sa conception à sa délivrance aux patients, le risque zéro n'existe pas. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller l'apparition de toute anomalie (effets indésirables, dépendance, mésusage etc.) qu'elle ait été anticipée ou non. C'est le travail des déclarations de pharmacovigilance réalisées par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Elle consiste à recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché et lors de toute autre utilisation tels que surdosage, mésusage, abus de médicaments ou erreur médicamenteuse.

La pharmacovigilance repose sur :

- Le signalement des effets indésirables relatés par le patient afin d'établir l'imputabilité du médicament ;
- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des trente-et-un CRPV en France ;
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.
- La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance.<sup>16</sup>

Ce système national de pharmacovigilance s'appuie sur :

- L'ANSM
- Les centres régionaux de pharmacovigilance
- Les professionnels de santé
- Les patients et/ou les associations de patients
- Les entreprises du médicament<sup>16</sup>

Les médicaments suivent ainsi un cycle long impliquant de nombreux acteurs qui peuvent tous, à leur niveau, être à l'origine ou intervenir sur les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement. Partant de ce constat nous allons maintenant définir ce que sont les ruptures de stock et d'approvisionnement et analyser leurs causes depuis la fabrication du médicament jusqu'à leur dispensation au patient.

## Partie 2. Causes des ruptures d’approvisionnement en médicaments

Le phénomène des ruptures d’approvisionnement en médicaments et en vaccins connaît une amplification ces dernières années et les mesures réglementaires prises à ce jour ne permettent pas d’apporter une solution convenable.

En effet en 2017, 530 signalements de risques de ruptures et de ruptures de stock ont été déclarés auprès de l’ANSM, soit dix fois plus qu’il y a dix ans d’après l’Ordre des pharmaciens<sup>17</sup><sup>18</sup>. Et ce phénomène qui touche à la fois les pharmacies de ville et les hôpitaux, concerne tout type de médicament : princeps anciens comme nouveaux génériques.

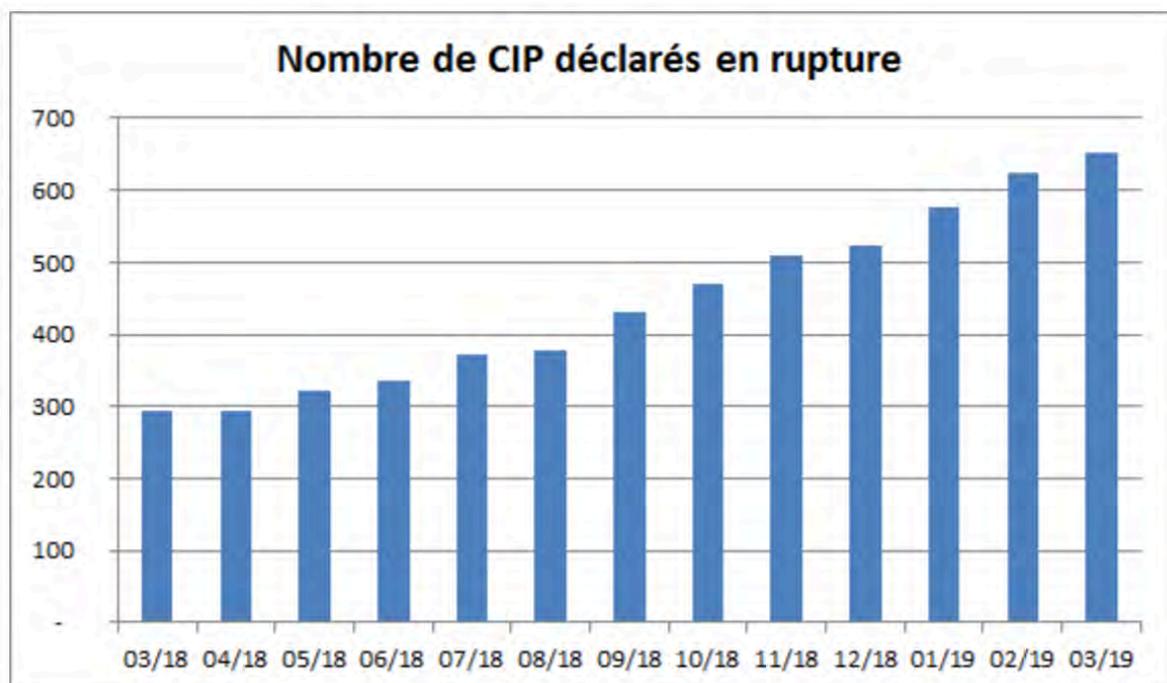


Figure 3 : Nombre de CIP déclarés en rupture d’après le DP-Ruptures.<sup>19</sup>

Les chiffres de 2019 sont très préoccupants avec en ville près de 652 CIP (Code Identifiant de Présentation) en ruptures chaque mois d’après le recensement du portail du Dossier Pharmaceutique dédié aux ruptures (DP-Ruptures) en mars 2019, et un allongement de la durée de leur indisponibilité avec une médiane à 60 jours, soit presque le double de l’année précédente à la même période.<sup>19</sup>

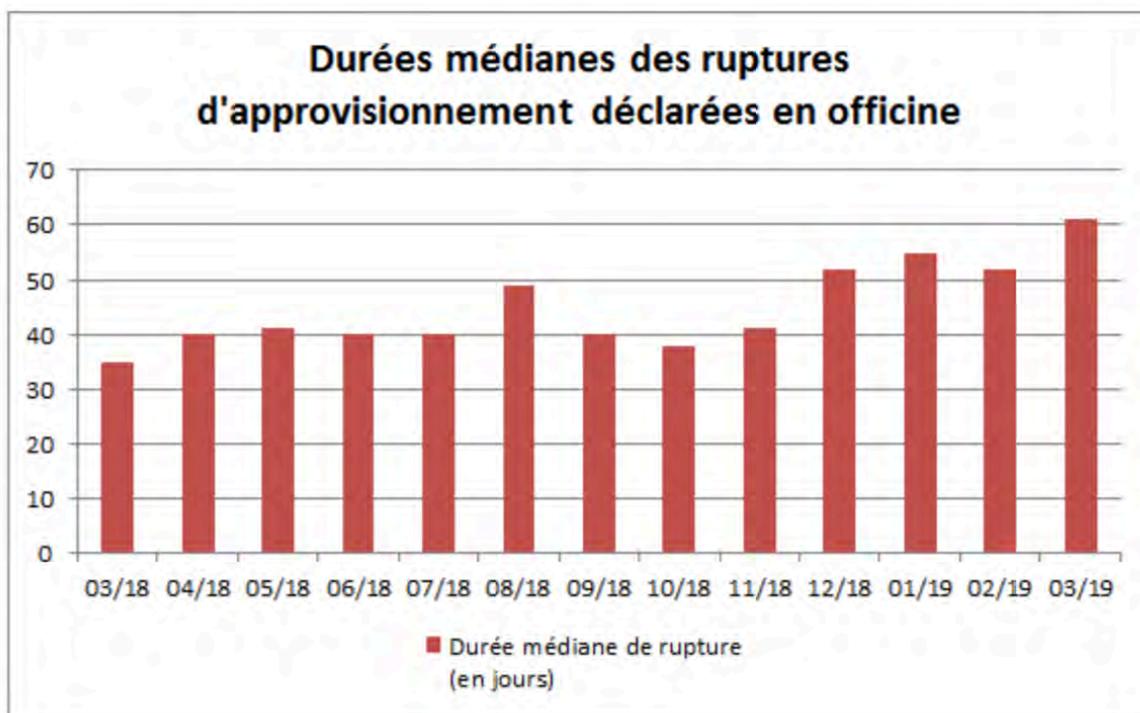


Figure 4: Durée médianes des ruptures d'approvisionnement en officines d'après le DP-ruptures

On distingue deux types de situations : les ruptures de stock et les ruptures d'approvisionnement.

## I. Définitions des ruptures de médicaments

### 1) La rupture de stock

Elle est définie par le décret du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments comme étant l'impossibilité pour un laboratoire exploitant de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin. Deux séries de causes peuvent expliquer cette impossibilité :

- Soit le médicament ne peut pas être fabriqué par le laboratoire ;
- Soit il est fabriqué mais ne peut pas entrer dans le circuit de distribution car il ne respecte pas les normes de qualité exigées (il sera dit non-conforme).

Bien souvent, du fait de la dynamique des échanges entre les pays, cette rupture de stock aura un impact international. <sup>20</sup>

## 2) La rupture d'approvisionnement

La rupture d'approvisionnement a, quant à elle, une définition plus large, relative à l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou d'une PUI de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures et ceci après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicament.

Par ailleurs, le décret du 20 juillet 2016 précise que ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient.

Cette rupture d'approvisionnement peut résulter :

- D'une rupture de stock ;
- De difficultés rencontrées dans la chaîne de distribution.<sup>21</sup>

Les éléments responsables de ces ruptures de stocks sont nombreux et multifactoriels. Elles sont la conséquence de la conjonction de facteurs propre à la production industrielle ainsi qu'à des critères économiques et réglementaires. Nous allons dans un premier temps détailler les éléments responsables des ruptures au niveau de la fabrication du médicament avant d'étudier celles liées à leur distribution en France.

## II. Rupture d'approvisionnement lié à la fabrication

### 1) Abandon de la production de certaines matières actives

La fabrication de matières actives à usage pharmaceutique est assurée entre 60 % et 80 % par des pays en dehors de l'Union européenne, principalement en Inde et en Chine, contre 20 % il y a trente ans<sup>22</sup>. À elle seule, la Chine concentrerait 40 à 50 % de la production d'intermédiaires de synthèse utilisés dans la production des substances actives entrant dans la composition des génériques du marché européen.<sup>21</sup>

Les difficultés d'approvisionnement en matières premières pharmaceutiques seraient responsables à elles seules de 14% des ruptures de stock de médicaments.

Cette importation de matière première engendre une perte d'indépendance de l'Europe qui doit s'approvisionner en substances actives et en matières premières étrangères et on constate une perte du savoir-faire industriel.

A l'instar de la mondialisation, l'augmentation des exigences réglementaires, pharmaceutiques et environnementales en Europe accentue le déséquilibre. Ces exigences incomparables à ce qui est pratiqué dans les pays opérateurs tiers causent l'abandon de fabrications de matières actives à usage pharmaceutique, tombées dans le domaine public et donc moins rentables, alors qu'elles sont toujours très utiles à l'industrie.<sup>21</sup>

C'est pourquoi il est urgent de réimplanter ce tissu industriel en Europe et d'engager des politiques de relocalisations des unités de fabrication de matières actives pharmaceutiques stratégiques pour la protection de la santé publique.

Il est fort probable qu'à long terme, l'Europe redevienne compétitive vis-à-vis des coûts de production via le développement économique, social et écologique des actuels pays producteurs, et en corolaire, à la réduction d'écarts de coût de production.

Dans cette optique l'Académie nationale de pharmacie recommande de fixer une liste des matières actives tombées dans le domaine public et dont la pénurie peut entraîner des problèmes de santé publique<sup>21</sup> :

- En s'intéressant prioritairement aux matières actives des classes thérapeutiques telles que les antibiotiques, les antirétroviraux, les anticancéreux, les anesthésiques, les anticoagulants, les immunoglobulines etc. et aux matières actives indispensables aux traitements d'urgences (antidotes, héparines, ...)
- En impliquant la HAS et l'ANSM pour définir la liste de matières actives indispensables à la santé publique devant faire l'objet d'une surveillance particulière pour garantir leur disponibilité ;
- D'établir au niveau des autorités européennes, en lien avec les industriels de la chimie fine et des entreprises pharmaceutiques concernées, des états périodiques des risques de pénurie et des besoins de relocalisation afin de définir une politique à long terme, spécifiquement pour les matières actives qui ont un seul fabricant au niveau mondial.

## 2) Défaut de qualité des matières premières importées

La délocalisation de la majorité de la production de matières actives pharmaceutiques dans des pays tiers complique grandement la mise en place de moyens d'inspection par les

autorités sanitaires française et européennes, ceci malgré le fait que des efforts importants sont fournis.

C'est notamment la raison pour laquelle la Commission européenne a adopté la directive 2011/62/UE3 qui délègue, à compter de juillet 2013, la responsabilité aux pays exportateurs d'établir la conformité des substances importées selon les standards de qualité européenne ainsi que l'inspection des sites de production de façon régulière par les autorités sanitaires de ces pays.

Toutefois cette délégation implique que ces pays soient en capacité d'assurer cette mission. Or, compte tenu du coût et du nombre de sites de production (près de cinq mille en Chine sans compter les sous-traitants) l'objectif semble difficile à atteindre.

Il en découle ainsi un risque important de production de faux certificats de conformité et des risques de corruption pour faciliter l'importation vers l'Union européenne.<sup>21</sup>

C'est pourquoi les autorités fédérales américaines ont mis en place un système, également plébiscité par l'Académie de pharmacie française, dans le cadre de la loi « Generic Drug User Fee Act », qui impose aux fabricants de matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public et souhaitant importer sur le marché américain des substances actives fabriquées à l'étranger, de se déclarer à la Food and Drug Administration (FDA) et de payer une redevance annuelle. Ce montant permet à l'agence fédérale de contrôle américaine de procéder à l'inspection de leur site de fabrication de façon régulière.

Une telle mesure en Europe permettrait aux agences sanitaires françaises et européennes de bénéficier de moyens supplémentaires pour garantir le même niveau de contrôle que ce qui est déjà réalisé en Europe, dans les pays tiers, en dépit de l'augmentation du nombre de fournisseurs, notamment asiatiques.<sup>18</sup>

### 3) Abandon de production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité

La fabrication de certaines formes pharmaceutiques se révèle particulièrement coûteuse pour les laboratoires en raison du niveau d'exigence très élevé qu'elles imposent ou des difficultés techniques de production, l'introduction de nouvelles obligations réglementaires, mais aussi d'un « effet de ciseaux » entre la baisse continue du prix de certains médicaments et l'augmentation des coûts de production.<sup>21</sup>

C'est notamment le cas de toutes les formes parentérales qui sont très utilisées en milieu hospitalier dans différents domaines tels que l'anesthésie, les antibiotiques, les anticancéreux. Ces formes sont indispensables à l'hôpital et présentent de nombreux avantages, cependant leur faible rentabilité fait que bien souvent elles sont abandonnées par le titulaire de l'AMM.<sup>23</sup>

En France il existe pourtant un dispositif réglementaire, l'article L. 5124-6 du CSP, qui impose aux titulaires d'AMM qui ont la volonté d'interrompre de façon provisoire ou définitive la production et la commercialisation d'un médicament ou qui ont connaissance d'évènements pouvant avoir ces conséquences, d'en informer l'ANSM au moins un an avant la date envisagée d'indisponibilité<sup>17</sup>. L'ANSM peut ainsi prévenir en amont les professionnels de santé afin de mettre en place des alternatives.

Or ce dispositif n'existe pas au niveau européen. En effet, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ne répertorie dans son catalogue public des pénuries de médicaments que les ruptures temporaires ayant pour origine des défauts de qualité sur la base d'un signalement volontaire par le titulaire de l'AMM. Dans ces conditions les capacités d'anticipations des États européens pour faire face aux ruptures sont considérablement diminuées.

- 4) Ruptures de stock de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication, à la politique menée en matière de fabrication en particulier de certaines formes de médicaments ou de gestion de stocks industriels

Une part significative des ruptures de stock chez le fabricant sont liées à des défauts de qualité. Ils correspondent à des situations diverses de non-conformité aux critères d'acceptation décrits dans les dossiers d'AMM. Cela peut être dû à la matière active, au processus industriel, à la phase de conditionnement primaire ou secondaire.

D'après le rapport d'activité de l'ANSM, le nombre de signalements de défauts qualité est en augmentation chaque année, passant de 624 signalements en 2004 à 1 790 signalements en 2016. En fonction de différents critères et du risque pour les patients, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé. Ainsi, 685 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie en 2016, conduisant à 76 rappels de lots. Les principaux motifs de ces rappels ont

été des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits.<sup>21</sup>

De plus, du fait de la mondialisation et dans une logique économique, un titulaire d'AMM dépend souvent d'un seul site de production, pour un ou plusieurs de ses médicaments, on comprend bien qu'un défaut de qualité sur ce site aura de fortes répercussions.<sup>22</sup>

Dans une étude publiée en octobre 2013 la FDA montre que, dans la plupart des cas, une pénurie est précédée d'une interruption de fabrication. Quand un fabricant connaît un arrêt ou une interruption de la fabrication, une pénurie se produira systématiquement si les autres fabricants ne peuvent pas augmenter leur production assez rapidement pour compenser la perte.

Une perturbation de la production peut être déclenchée par plusieurs facteurs :

- Une catastrophe naturelle
  - o L'accident de Fukushima au Japon en mars 2011 : responsable de l'irradiation des saumons nécessaires à la fabrication du sulfate de protamine (utilisé comme inhibiteur de l'héparine dans certaines interventions chirurgicales) provoquant une rupture de plusieurs semaines.
- Un événement imprévu échappant au contrôle du fabricant (arrêt de production d'une usine de synthèse située en Chine, etc.),
- Une décision commerciale de cesser définitivement la production d'un médicament, soit en raison de capacité de production limitée par l'entreprise soit d'un défaut de rentabilité.<sup>22</sup>

Les défaillances dans la qualité des produits ou des installations sont le principal facteur qui entraîne des perturbations dans la fabrication.

Ainsi en 2012 la FDA a établi que la majorité des interruptions de production (66 %) résultaient :

- Des efforts déployés pour remédier aux défaillances qualitatives spécifiques au produit (31 %) ;
- Des efforts visant à assainir ou à améliorer une installation de fabrication problématique (35 %).<sup>22</sup>

La mise à niveau des installations et des procédés peut entraîner pendant leur déploiement un risque de pénurie à court terme. Toutefois ce risque est compensé par la prévention d'une

anomalie qui aurait provoqué une pénurie plus importante et par l'espoir d'obtenir une capacité de production plus stable, de haute qualité et sur le long terme.<sup>22</sup>

De plus, le cadre réglementaire actuel ne facilite pas l'ajout au dossier d'AMM, de façon réactive, en cas de défaillance brutale d'un opérateur, d'une nouvelle source d'approvisionnement de matière active pharmaceutique ou l'ajout d'un site alternatif de fabrication de médicament. En effet la complexification progressive du cadre réglementaire des variations d'AMM nuit à la flexibilité.

Pour tout changement, la réglementation impose en effet :

- Au titulaire d'obtenir une autorisation de modification de son dossier d'AMM (variation) ;
- A l'industriel fabricant, l'ouverture d'un plan de changement qui s'inscrit dans un système de maîtrise des modifications (« change control ») formalisé.

Cependant, les délais de mise en œuvre de ces modifications sont indépendants de la volonté des industriels. Car avant d'être mises en place, elles doivent, pour la grande majorité, être approuvées par les autorités de santé qui ont octroyé l'AMM (procédure de variation) dans chacun des pays dans lesquels le médicament concerné est enregistré.

Il est donc nécessaire que toutes les AMM, dans tous les pays où ce médicament est commercialisé, aient été modifiées avant de pouvoir appliquer ce changement à la production.

Pour une même modification, le délai d'approbation des autorités varie d'un pays à l'autre de 1 mois à 3 ans. En moyenne 60% des pays ont accepté ces demandes au bout de 400 jours. Même au sein de l'Union européenne, les délais de recevabilité dans les 28 États membres varient entre 2 mois et 30 mois.

Quand les médicaments ont été enregistrés en procédure centralisée dans l'Union Européenne, c'est l'EMA qui gère ce processus, mais le problème reste entier car les modifications de procédés concernent également les pays en dehors de l'Europe.<sup>18</sup>

Enfin, pour diminuer les coûts de production, les industriels du médicament, développent une politique de rationalisation de la fabrication sous forme de campagnes programmées annuellement qui sont de plus en plus difficiles à appréhender à cause de la croissance du marché pharmaceutique au niveau mondial (6% par an) et à cause d'une plus grande variabilité de la demande depuis l'apparition des génériques qui a rendu aléatoires les prévisions de ventes pour chaque firme. Cela rend difficile l'ajustement de la capacité de

production pour les industriels. De plus, dans un souci d'économie, ces derniers cherchent à tendre vers un modèle de gestion de stocks en flux tendu, en diminuant au maximum les stocks à toutes les étapes de la fabrication les rendant plus vulnérables devant un évènement imprévu ou d'une augmentation soudaine des demandes.<sup>21</sup>

### III. Ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution

Comme nous l'avons vu précédemment, les grossiste répartiteurs représentent en France 80% de l'approvisionnement des officines et sont donc des acteurs incontournables. Ils doivent gérer un nombre de références en augmentation perpétuelle notamment en raison du développement des médicaments génériques et des biosimilaires (plus de 30 000 produits de santé, dont 10 000 médicaments) et le profil de ces produits est de nos jours très divers (notamment des médicaments biologiques et de biotechnologie, médicaments à péremption courte, médicaments thermosensibles).<sup>21</sup>

De plus le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies chroniques graves sont à l'origine d'une augmentation des traitements en ambulatoire notamment pour les thérapies ciblées en oncologie. Cela constitue un défi supplémentaire pour les distributeurs qui devront répondre à des besoins individuels très spécifiques et fortement dispersés sur le territoire nécessitant des capacités d'adaptabilité élevées et augmentant le risque d'erreur de transport.<sup>18</sup>

En outre, les grossistes répartiteurs sont soumis à des règles de fonctionnement qui ont été définies en 1962 par décret et qui ont été actualisées uniquement trois fois depuis. Ce décret définit des obligations de moyens qui ne sont plus pertinentes avec les besoins actuels :

- Obligations d'un stock de deux semaines applicables sans distinction à l'ensemble de la collection nationale de médicaments ;
- Nécessité d'être propriétaire de tous les stocks.

Ces obligations se révèlent aujourd'hui un frein à la sécurité d'approvisionnement de médicaments essentiels, notamment lorsqu'ils sont coûteux : ils imposent une contrainte financière colossale que les grossistes cherchent à réduire en diminuant leurs stocks.<sup>18</sup>

Les ruptures causées par la chaîne de distribution peuvent également être le résultat d'exportation parallèle vers des destinations où les prix des médicaments sont plus élevés et donc nécessairement plus rémunérateurs, engendrant un certain nombre de dérive au cours de ces dernières années. Une catégorie de grossiste-répartiteur dénommée les « short-liners » se sont d'ailleurs spécialisés dans ce domaine. Ces derniers, sous couvert de leur autorisation d'ouverture, ne détiennent pas sciemment de stocks physiques de la collection normalement requise, mais un assortiment très limité de spécialités. Ces spécialités sont ensuite vendues à l'export à d'autres distributeurs en gros, dans d'autres pays, notamment européens, où leurs prix de ventes sont plus élevés. Cela engendre une réduction des stocks normalement destinés aux patients français, un risque de déstabilisation du marché et de rupture notamment pour les produits innovants et coûteux<sup>24</sup>. D'après le Leem, ce commerce parallèle européen de médicament était estimé en 2015 à près de 5,4 milliards d'euros.

De plus ces entreprises ne répondant pas, ou seulement partiellement, à leurs obligations de service public s'exposent donc à des sanctions financières par l'ANSM<sup>21</sup>. En 2018, l'ANSM a ainsi prononcé 5 injonctions et 5 sanctions financières à l'encontre de ces "short-liners", pour un montant total de 480 500 €. <sup>25</sup>

C'est pourquoi, en complément des sanctions financières, l'ANSM et les ARS, recourent également à une vigilance renforcée sur la qualité et la complétude des dossiers de demande d'ouverture d'un grossiste-répartiteur ainsi que la systématisation des inspections sur site durant l'année suivant l'ouverture. Durant ces contrôles sont notamment vérifié la bonne mise en œuvre des engagements pris au moment de la demande d'ouverture. <sup>25</sup>

En dehors des « short-liners », ces flux transeuropéens conditionnent la viabilité économique de certains opérateurs de la distribution.

#### IV. Difficultés particulières rencontrées au niveau des pharmacies d'officines

Chaque jour, 5% des médicaments commandés aux grossistes répartiteurs par les pharmacies de ville sont en rupture et la moitié d'entre elles dureront plus de quatre jours.

De plus les équipes officinales sont confrontées à un manque d'information vis-à-vis de ces ruptures. En effet, comme nous l'avons dit précédemment, seules les ruptures de stock des médicaments sans alternatives thérapeutiques sont déclarées par les fabricants ou exploitants et font l'objet d'informations sur le site de l'ANSM.

Par conséquent, pour les autres médicaments, aucune information n'est communiquée.

En présence d'une impossibilité d'obtention du médicament et en l'absence d'information sur les causes de cette rupture, il devient primordial de pouvoir communiquer avec le prescripteur pour trouver ensemble une alternative. Encore faut-il pour cela être en capacité de contacter le prescripteur qui selon le jour, l'heure ou le service hospitalier, est très souvent injoignable. En effet, contrairement à nos homologues d'outre-Atlantique, les pharmaciens n'ont pas le droit de substitution en cas de rupture de certains médicaments comme peuvent le faire les pharmaciens Québécois et ceci en suivant un guide professionnel et des protocoles bien établis. L'intervention du prescripteur est donc aujourd'hui indispensable dans la recherche d'une solution pour le patient.<sup>18</sup>

Enfin, pour pallier une menace de rupture et afin de garantir la continuité du traitement de leurs patients certaines pharmacies n'hésitent pas à pratiquer le sur-stockage des spécialités en rupture accentuant le phénomène et bloquant des unités thérapeutiques qui auraient pu être délivrées ailleurs.<sup>18</sup>

## V. Synthèse

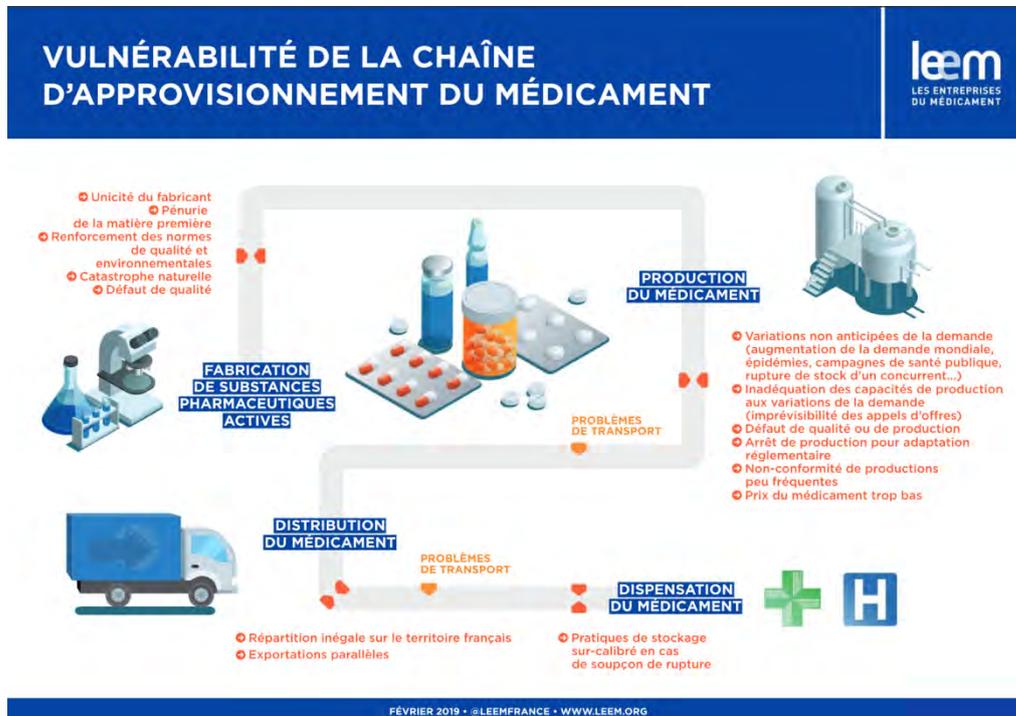


Figure 5 : Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament Leem 2019

La figure 5 résume et illustre les différentes causes de ruptures que nous avons identifiées précédemment.

Nous pouvons donc désormais synthétiser leurs origines en quatre grandes catégories de causes<sup>22 26</sup> :

Les causes industrielles, liées à la soutenabilité et à l'intégrité du processus de fabrication des médicaments :

- Les défauts de qualité sur les matières premières à usage pharmaceutique comme sur les produits finis ;
- Les incidents de production, consécutifs à des pannes d'équipement ou des catastrophes naturelles ;
- L'insuffisance de substances pharmaceutiques actives, suite à un défaut de qualité ou à des problèmes d'approvisionnement.

Les causes liées à l'environnement économique du médicament et aux stratégies commerciales des entreprises pharmaceutiques :

- L'accroissement de la demande consécutive à une évolution non anticipée des besoins, à la défaillance d'un producteur ou à une mauvaise estimation de la demande d'un pays et l'incapacité des laboratoires à augmenter leurs capacités de production pour répondre à ses variations ;
- Les décisions de suspension ou d'arrêt de commercialisation de certains médicaments en raison de leur rentabilité jugée insuffisante par les laboratoires ;
- Les décisions d'allocation des stocks prises par les entreprises pharmaceutiques selon l'évaluation des besoins mais aussi l'attractivité économique du marché.

Les dysfonctionnements du circuit de distribution :

- Les problèmes de transport ;
- Les défauts de circulation de l'information sur l'état des stocks d'un médicament engendrant une identification tardive d'une tension, un manque de préparation, ou à des pratiques de surstockage chez les dispensateurs ;
- Les exportations parallèles de médicaments au sein du marché européen par les distributeurs.

### Les causes réglementaires

- L'augmentation constante du niveau d'exigence des normes réglementaires et des BPF ;
- La complexification des traitements administratifs post-AMM sans coordination entre les États ;
- La mise en place d'exigences réglementaires propres aux nouveaux pays en voie de développement ;
- Le durcissement des inspections sans reconnaissance mutuelle ni accord sur les conclusions.

## Partie 3. Conséquences de ces ruptures d'approvisionnement en médicament

Maintenant que nous comprenons mieux l'origine des ruptures d'approvisionnement en médicaments nous devons nous attarder sur les conséquences de ces ruptures sur la santé publique.

D'après une enquête Ipsos effectuée pour le Leem en 2018, 31 % des Français (échantillon de 1250 individus représentatifs) ont été confrontés, une ou plusieurs fois, à l'indisponibilité d'un de leur traitement à cause d'une rupture de stock au cours des six derniers mois.<sup>26</sup>

Les plus touchés sont les patients atteints de maladies chroniques qui sont 47% à y avoir été confrontés parmi les sondés.<sup>18</sup>

Un autre impact est plus méconnu et moins visible pour la santé publique. La gestion des pénuries par les équipes soignantes et pharmaceutiques est fortement chronophage, et par conséquent mobilisatrice en ressources humaines ce qui génère un coût supplémentaire. La mission d'information sénatoriale sur les pénuries d'octobre 2018 a estimé que la gestion des pénuries coûte environ 16 personnes équivalents temps plein chaque semaine rien que pour les hôpitaux de Paris.<sup>27</sup>

Bien sûr, selon le médicament et la classe thérapeutique concernée, les impacts et enjeux ne seront pas les mêmes. C'est pourquoi au sein même des médicaments, on va distinguer plusieurs groupes, classés en fonction de l'importance de leur impact en cas de rupture.

### I. Les médicaments à marge thérapeutiques étroite

Ce sont des médicaments pour lesquels la différence entre une dose toxique et une dose efficace (l'intervalle thérapeutique) est très faible. En effet, pour garantir leur efficacité et leur sécurité les médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) doivent délivrer une dose comprise dans cet intervalle car des différences de doses ou de concentrations relativement légères peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves.<sup>28</sup>

Le plus souvent, le dosage de ces médicaments est personnalisé en fonction du malade.

On retrouve parmi ces médicaments des anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone), des digitaliques (digoxine, digitaline), mais également les

anticoagulants oraux (AVK), des immunosuppresseurs (ciclosporine), des thymorégulateurs (lithium) ou encore des hormones thyroïdiennes (spécialités à base de lévothyroxine).<sup>27</sup>

Les forts taux de variabilité interindividuelle après l'administration de ces médicaments imposent une surveillance accrue ainsi que des dosages en laboratoire soit du principe actif directement (cyclosporinémie, digoxinémie, etc...) ou de marqueurs permettant de suivre leur action (TSH, INR, etc...).

C'est pourquoi les médicaments génériques de ces spécialités sont soumis à des critères de bioéquivalences plus exigeant que ceux relatifs aux autres médicaments. Ainsi pour obtenir son AMM, un médicament générique « classique » doit justifier d'un intervalle de confiance pour ces paramètres de bioéquivalence entre 80% et 120%,

- C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale de la substance active ;
- T<sub>max</sub> : Temps nécessaire pour obtenir la C<sub>max</sub> ;
- AUC : surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de la substance active en fonction du temps.

Pour les MMTE, cet intervalle est réduit à des valeurs entre 90% et 111%.<sup>29</sup>

## II. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

L'ANSM et l'article L. 5111-4 du CSP définissent les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) comme suit :

On entend par médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, 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 du potentiel évolutif de la maladie ;
- Ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national.<sup>30</sup>

La liste des classes thérapeutiques comprenant des MITM est établie par l'arrêté du 27 juillet 2016.<sup>31</sup>

L'ANSM dresse une liste actualisée regroupant tous les MITM qui connaissent des tensions ou ruptures d'approvisionnement.<sup>32</sup>

### III. Les médicaments indispensables ou essentiels

Il s'agit de médicaments inscrits sur une liste spécifique par les industriels en raison de leur caractère « indispensable ». Cette catégorie prend en compte différents facteurs définis par le décret du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments<sup>18</sup> :

- La gravité de la maladie traitée ;
- Les pertes de chances potentielles des patients ;
- Le manque d'alternatives thérapeutiques contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique en quantité suffisante et l'importance des parts de marché de ce médicament ;
- La population cible ;
- La spécificité de la forme pharmaceutique ;
- Les caractéristiques liées à son processus de fabrication, le nombre de sites de fabrications et de conditionnements, la complexité de la fabrication ou des opérations de conditionnement, de stockage ou de transport.

Ces médicaments sont des MITM dont le remplacement est jugé complexe et pour lesquels une rupture ou un risque de rupture peut présenter « du fait de leurs caractéristiques, un risque grave et immédiat » pour les malades et c'est pourquoi les exploitants et titulaires d'AMM doivent désormais prévoir des Plans de Gestion des Pénuries (PGP) et les déclarer à l'ANSM.<sup>33</sup>

Le contenu attendu de ces PGP est défini par l'article R. 5124-49-5 du CSP, ils peuvent prévoir<sup>18</sup> :

- La constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique ;
- D'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique ;
- D'autres sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques ;
- L'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité pharmaceutique en défaut.

Cela comprend également les vaccins indispensables dont la liste est arrêtée par le ministre chargé de la santé.<sup>18</sup>

En cas de signalement d'une rupture ou d'un risque de rupture d'un médicament identifié comme indispensable ou essentiel, le titulaire de l'AMM doit communiquer dans les plus brefs délais à l'ANSM le PGP correspondant sous peine de sanctions financières pouvant s'élever jusqu'à 30% du chiffre d'affaires du produit concerné.<sup>24</sup>

#### IV. Classes thérapeutiques les plus touchées

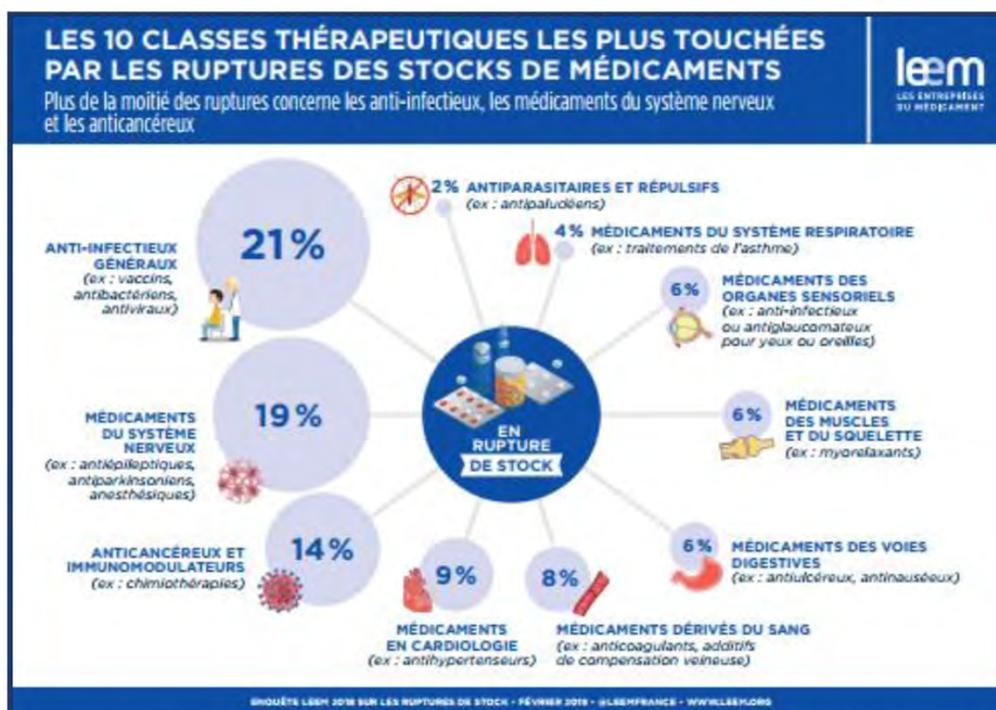


Figure 6 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stocks de médicaments. Leem 2018

Du point de vue des classes thérapeutiques, les MITM concernés par les ruptures et tensions d'approvisionnement sont principalement les anticancéreux, les anti-infectieux (antibiotiques et vaccins), les produits anesthésiants, les médicaments du système nerveux central (anti-épileptiques et anti-parkinsoniens) ainsi que les médicaments dérivés du sang.<sup>22</sup>

La récurrence et l'aggravation des difficultés touchant des anticancéreux majeurs, pour la plupart anciens mais essentiels au traitement des pathologies malignes, suscitent l'inquiétude de l'Institut National du Cancer (INCa), les produits les plus récents et innovants étant quant à eux très largement épargnés par ces difficultés.

Selon l'Institut, une quarantaine de médicaments essentiels en cancérologie ont fait l'objet de tensions importantes, voire de pénuries répétées au cours de l'année 2017.<sup>19</sup>

Pour ce qui concerne la forme pharmaceutique, les injectables représentent 50% des MITM déclarés à l'ANSM concernés par les ruptures ou les tensions en 2017, ce qui s'explique par la complexité de leur processus de fabrication.

### Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en avril 2019 (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	83	2 156	3,8%	35
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	9	584	1,5%	60
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	209	3 521	5,9%	131
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	34	604	5,6%	40
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	49	735	6,7%	80
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCL	51	217	23,5%	32
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	47	1 125	4,2%	112
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	5	445	1,1%	12
MUSCLE ET SQUELETTE	34	610	5,6%	41
SYSTEME NERVEUX	69	2 526	2,7%	60
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	4	72	5,6%	239
SYSTEME RESPIRATOIRE	36	800	4,5%	98
ORGANES SENSORIELS	35	331	10,6%	21
DIVERS	9	852	1,1%	206
pas classe ATC	18	904	2,0%	139
<b>Total général</b>	<b>692</b>	<b>15 482</b>	<b>4,5%</b>	<b>62</b>
*dont Vaccins	21	63	33,3%	181,0

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(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

Tableau 2 : Déclaration des ruptures par classes de médicaments DP rupture avril 2019 <sup>19</sup>

Le tableau 2 illustre bien que même si le taux de spécialités déclarés en rupture n'est que de 5%, il est reparti de façon très hétérogène entre les différentes classes anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

En 2019, on note une très forte progression des déclarations de ruptures ou de tensions pour les médicaments cardiovasculaires et hormonaux. Elles font suite aux retraits massifs de lots des spécialités à base de Valsartan ainsi qu'aux difficultés d'approvisionnement des nouvelles spécialités à base de Lévothyroxine, suite à l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox® en 2017.

Les vaccins restent encore une fois la catégorie de spécialité la plus touchée avec une augmentation de 40% du nombre de spécialités en ruptures ou tensions, ce qui correspond à 21 vaccins soit près d'un tiers des vaccins disponibles sur le marché depuis 2018 avec une durée d'indisponibilité médiane de 181 jours.<sup>34</sup>

## V. Répercussions des ruptures sur les patients

Une enquête Ipsos menée pour le compte du Leem en 2015 a révélé que 29% des Français avait peur de ne pas pouvoir disposer de leur traitement en raison de rupture de stock.<sup>22</sup>

Les répercussions de ces ruptures pour les patients sont multiples.

Elles vont dépendre<sup>22</sup> :

- Du caractère plus ou moins indispensable du médicament ;
- De la gravité de la pathologie ;
- Des caractéristiques propres au patient (terrain, élimination, profil de tolérance, traitements associés) ;
- De la durée de l'indisponibilité et de leur fréquence ;
- Des conséquences potentielles d'une substitution : efficacité et tolérance incluant les risques d'erreurs et de violation des protocoles.

L'impact de l'indisponibilité d'un traitement se traduit de deux façons pour un patient<sup>22</sup> :

- Les effets de l'absence de la prise du traitement ;
- Les effets de substitution qui correspondent aux effets indésirables auxquels on expose un patient suite aux stratégies mises en place pour pallier l'absence de son traitement de référence et auxquels il n'aurait pas dû être exposé normalement.

Les effets d'absence et de substitution sont très généralement fortement intriqués car face à une rupture l'attitude naturelle des professionnels de santé est de trouver, et ceci le plus rapidement possible, une alternative afin de réduire son impact pour leurs patients.

### 1) Absence de la prise du traitement

Les conséquences de la non-administration d'un médicament du fait d'une rupture d'approvisionnement sont variables.

Si l'intervalle de temps où le médicament est indisponible ne dure pas trop longtemps les conséquences sont minimales, voire nulles dans la majorité des cas.

En revanche, si cette rupture se prolonge dans le temps il sera nécessaire d'administrer un traitement de substitution de la spécialité de référence avec un principe actif identique et au même dosage comme le générique d'un autre laboratoire par exemple. Dans ce cas à moins d'un défaut d'observance dû à un changement d'habitude pour le patient, car il ne reconnaît plus la boîte ou son comprimé, les conséquences cliniques seront presque nulles.

Si toutefois cette substitution stricte n'est également pas possible, il conviendra d'utiliser une molécule de la même classe thérapeutique (famille des statines par exemple). Cependant la variabilité individuelle inhérente à chaque individu résultant des capacités métaboliques et d'élimination sensiblement différentes par exemple, peut jouer un rôle si l'équivalent thérapeutique en question présente un profil d'élimination lui aussi différent. Et cela est d'autant plus important s'il s'agit d'un MMTE.<sup>22</sup>

En revanche quand le traitement en question est un médicament indispensable ou essentiel et par conséquent sans alternative, son indisponibilité du fait d'une rupture peut avoir des conséquences dramatiques. Une telle absence aura forcément pour conséquence une perte de chance pour le malade. Les domaines les plus fréquemment touchés sont notamment l'anesthésie-réanimation, la cancérologie, les maladies infectieuses, les pathologies cardiovasculaires et la pédiatrie.<sup>35</sup>

## 2) Effet de substitution

Aux États-Unis, une enquête menée auprès de 1516 pharmacies hospitalières américaines en 2013 a étudié l'impact de ces ruptures pendant une période de trois semaines.

Durant cette période 40% des répondants ont identifié entre un et cinq effets indésirables probablement liés à la rupture de leur traitement.<sup>35</sup>

Et on constate également que ces ruptures sont responsables de l'augmentation des erreurs médicamenteuses avec entre un et dix signalements chez la majorité des répondants. Elles avaient pour principales causes<sup>22</sup> :

- Une absence de prise du médicament de substitution ;
- L'administration du médicament de substitution à la mauvaise dose ;
- L'administration d'un mauvais médicament.

Cette stratégie de substitution conduit le plus souvent à<sup>24</sup> :

- Utiliser des alternatives moins efficaces et/ou plus toxiques ;
- Utiliser des protocoles non approuvés par les recommandations de prise en charge local ou national, avec un risque d'erreurs de prescription et d'administration ;
- Utiliser des équivalents mal adaptés à l'état du patient ;
- Dans le cadre d'essais cliniques, de compromettre l'interprétation de la comparaison entre nouveaux médicaments et traitements de référence, les patients dans le bras contrôle ne recevant pas le traitement prévu ;
- Induire des modifications de stratégies d'utilisation des antibiotiques dans un établissement responsable de nouvelles résistances.
- Utiliser des produits d'importation étiquetés en langue étrangère et/ou à présentations / concentrations différentes, ce qui a pour effet d'augmenter le risque d'erreurs.

## VI. Répercussions des ruptures pour les laboratoires

Enfin, il est également important de comprendre que la rupture d'un médicament a des conséquences importantes pour le laboratoire titulaire de son AMM.

La plus évidente est bien sûr l'impact économique d'une telle situation. En effet, ce médicament n'étant plus disponible sur le marché, on constate une baisse des volumes de vente pour le laboratoire et donc un manque à gagner dont l'importance dépendra de la spécialité concernée et du chiffre d'affaires qu'elle générerait.

Cette indisponibilité va générer des reports de prescription vers des médicaments de laboratoires concurrents par les professionnels de santé, avec le risque de nouvelles habitudes de prescriptions, qui perdurent dans le temps, générant une baisse de parts de marché pour le laboratoire.

Une rupture est également génératrice de dépense pour ce dernier. En effet, ce dernier va devoir engager de nombreuses ressources humaines et matérielles afin de trouver des solutions pour pallier l'urgence mais aussi des solutions pérennes pour éviter qu'elles ne se reproduisent.<sup>26</sup>

Pour finir, dans un monde où l'information se diffuse rapidement et où les médias et les réseaux sont omniprésents, les laboratoires sont régulièrement tenus pour responsables des ruptures et pointés du doigt, notamment quand cela concerne des médicaments indispensables. Ce phénomène engendre une perte de confiance, une forte défiance et une perte de notoriété ternissant l'image du laboratoire.

L'enquête Ipsos effectuée pour le Leem en 2018 révèle que seul 32% des Français ont confiance dans les laboratoires pharmaceutiques, un chiffre en recul de 7% par rapport à 2017.<sup>36</sup>

## VII. Alternatives thérapeutiques

Comme nous avons déjà commencé à le mentionner plus avant, dès lors qu'une tension ou rupture d'approvisionnement menace la bonne continuité thérapeutique des malades, la recherche d'un traitement alternatif est le premier réflexe des équipes pharmaceutiques et médicales.

Bien évidemment, l'existence de ces alternatives est dépendante du type de traitement concerné par la rupture, sa forme pharmaceutique, sa classe thérapeutique ainsi que du terrain du patient (âge, antécédents médicaux, traitement concomitant, etc.).

Il est primordial de connaître parfaitement les différences entre les alternatives thérapeutiques retenues et le médicament de référence afin d'éviter toute conséquence néfaste pour le patient.

Ainsi les différentes alternatives thérapeutiques possibles sont les suivantes :

### 1) Spécialités inscrites au répertoire des médicaments génériques

Un médicament générique est conçu à partir du même principe actif qu'un médicament de référence déjà autorisé, appelé médicament princeps, et dont le brevet de protection de la propriété intellectuelle est tombé dans le domaine public ce qui autorise son exploitation par un autre laboratoire.<sup>37</sup>

Par définition, le médicament générique doit posséder la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et avoir démontré sa bioéquivalence avec la spécialité de référence, par des études de biodisponibilité appropriées.

Le répertoire des médicaments génériques, publié par l'ANSM, identifie l'ensemble des groupes génériques.<sup>27</sup>

Chaque groupe est constitué d'une ou plusieurs spécialité de référence, il s'agit du médicament princeps, et de la liste des médicaments génériques qui lui correspondent. En 2017, ce répertoire comprenait plus de 7000 spécialités génériques correspondantes à plus de 1000 spécialités de référence.<sup>37</sup>

C'est l'outil réglementaire indispensable sur lequel le droit de substitution du pharmacien repose. En effet, ce dernier n'est autorisé à substituer entre elles que les spécialités inscrites dans un même groupe.

Ainsi, si le médicament concerné par la rupture ou la tension d'approvisionnement appartient à un groupe générique, le pharmacien peut se tourner vers un autre médicament de ce même groupe.<sup>38</sup>

Toutefois il convient de rester vigilant car certaines précautions sont nécessaires lors de la substitution même au sein d'un groupe générique.

#### a. Les excipients à effet notoire (EEN)

La formulation en excipient des médicaments génériques étant différente de celle de leurs princeps la présence d'un ou plusieurs excipients dits "à effet notoire" (EEN) est à prendre en compte. Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire car les médicaments qui en contiennent doivent être utilisés avec précaution par certains patients, plus sensibles<sup>36</sup>. En effet, ils présentent un risque accru de mauvaise tolérance. C'est notamment le cas pour l'aspartam chez les personnes souffrant de phénylcétonurie ou encore du lactose chez les intolérants, du gluten ou des arachides.<sup>36</sup>

Il conviendra dans ces cas de sélectionner une spécialité générique dépourvue de toute EEN ou, à défaut, de s'orienter vers une spécialité générique contenant le ou les même EEN que le médicament princeps et dont la tolérance était connue.

#### b. Les médicaments comportant une mise en garde dans le répertoire

Le répertoire des médicaments génériques précise quand la substitution de la spécialité de référence par un générique peut entraîner un risque particulier.<sup>36</sup>

Il survient :

- Quand un traitement est difficile à équilibrer ;
- Quand la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible ;
- Dans le cas de certaines pathologies.

Tout changement de spécialité doit être envisagé avec précaution, que ce soit pour la transition du princeps vers un générique ou inversement, ainsi que le changement d'une spécialité générique à une autre.<sup>39</sup>

#### c. Les MMTE

Comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments génériques de MMTE nécessiteront pour un usage sûr et efficace, d'adaptation de posologie et d'un suivi du patient renforcé.

#### 2) Médicament « biosimilaire »

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Son AMM répond à des exigences réglementaires strictes afin de démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence.<sup>39</sup>

Leur développement clinique repose sur la démonstration de l'équivalence au médicament biologique de référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il nécessite la mise en place d'études chez l'animal et chez l'homme démontrant non seulement la bioéquivalence au plan pharmacocinétique mais aussi et surtout son équivalence en termes d'efficacité clinique et de tolérance au médicament biologique de référence pour obtenir une AMM, contrairement aux médicaments génériques où seule l'étude de bioéquivalence suffit.

Il existe ainsi une liste des médicaments biosimilaires actualisée par l'ANSM<sup>37</sup> sur laquelle figure quatorze spécialités référencés correspondantes à cinquante et un médicaments biosimilaires.

En revanche, nous ne pouvons pas parler de substitution ni de générique dans le cadre des médicaments biologiques en raison de l'inhérente variabilité de leur mode de production basé sur des systèmes biologiques (protéines, cellules...) via des procédés de biotechnologies dont on ne peut garantir la stricte similitude contrairement à un principe actif chimique traditionnel.<sup>39</sup>

Cependant, il reste possible de remplacer un médicament biologique de référence par son équivalent biosimilaire figurant sur la liste des biosimilaires. C'est ce que l'on appelle l'interchangeabilité.

Toutefois le pharmacien ne possède pas ici de « droit de substitution » comme cela est le cas pour les médicaments génériques car il n'existe à ce jour aucun décret d'application à l'article L. 5125-23-2 du CSP introduit par la LFSS pour 2014 et modifié par la LFSS pour 2019. Par conséquent, seul un médecin habilité à prescrire des médicaments biologiques peut prescrire un médicament biosimilaire et ce à tout moment tout au long du parcours du patient.<sup>39</sup>

Pour ce faire le prescripteur doit :

- Informer son patient de son intention de lui prescrire un biosimilaire et recueillir son accord ;
- Assurer la surveillance clinique appropriée de son patient au cours du traitement ;
- Assurer la traçabilité du médicament prescrit, dans le dossier médical du patient.

Ainsi en cas de rupture d'un médicament biologique inscrit à la liste des médicaments biosimilaires, le pharmacien pourra proposer au prescripteur de basculer sa prescription sur le médicament biosimilaire correspondant.

### 3) « Équivalent thérapeutique »

Enfin lorsqu'un médicament ne présente pas d'alternative strictement similaire sous la forme de spécialité générique ou biosimilaire, les médecins et pharmaciens devront se tourner vers ce que l'on désigne comme un « équivalent thérapeutique », c'est-à-dire un médicament qui va se substituer à celui indisponible et permettre la prise en charge de la pathologie du patient.

Il convient ici de définir ce qu'est un équivalent thérapeutique dans le contexte des ruptures de stock.

Ainsi l'ANSM en accord avec les sociétés savantes correspondantes au médicament concerné vont établir qu'elles sont les thérapeutiques de substitution en établissant une hiérarchisation des options en fonction de leur balance bénéfice-risque.

En premier lieu, on privilégiera l'utilisation de spécialités utilisant le même principe actif mais à des dosages ou dans des formes pharmaceutiques différentes nécessitant donc une adaptation de posologie et un suivi particulier du patient.

Si aucune spécialité utilisant le même principe actif n'est disponible ou n'existe, il faudra alors se rabattre sur une molécule différente au sein de la même classe thérapeutique dans le meilleur des cas, voire à une classe thérapeutique totalement différente mais possédant une AMM pour la même indication.

Dans le premier cas, il conviendra de sélectionner une molécule au sein de la même classe qui présente un profil pharmacocinétique le plus proche de la molécule désirée car même au sein d'une même classe thérapeutique, les différentes molécules présentent des profils d'absorption, de métabolisation et d'élimination potentiellement différents. Ces variations doivent être prises en compte car elles peuvent être responsables d'une augmentation des effets indésirables chez certains patients.

Dans les deux cas, le choix d'une autre molécule suivra les recommandations des sociétés savantes nationales, de l'ANSM et de l'HAS. Elles s'appuient sur les données des AMM des médicaments ainsi que sur la littérature scientifique disponible. Elles définissent ainsi une hiérarchisation des molécules et classes thérapeutiques dans une indication donnée et selon la gravité de la pathologie.

On peut ainsi trouver plusieurs options thérapeutiques siégeant au même niveau d'une stratégie thérapeutique laissant supposer qu'elles sont par conséquent équivalentes. Toutefois la vigilance à leur égard et toujours de mise surtout quand il s'agit de classes thérapeutiques différentes car elles présentent des mécanismes d'actions différents, des effets indésirables différents, des interactions médicamenteuses différentes, voire des modes d'administration différents.

La somme de toutes ces variations conduit à une modification du rapport bénéfice/risque du traitement pour le patient.

De plus, le schéma de prise ainsi que les posologies ne seront pas les mêmes ce qui est un facteur supplémentaire d'erreur médicamenteuse.

Dans les cas où aucune de ces solutions ne peut être appliquée, plusieurs mesures peuvent être conjointement mises en œuvre par les pharmaciens et les autorités sanitaires.

## VIII. Contingentement

En outre, l'ANSM peut procéder à une gestion optimisée des unités de médicament encore disponibles, à travers un contingentement qualitatif, c'est-à-dire une restriction de leur utilisation à certains publics ou à certaines indications par priorisation de cas cliniques particuliers. Le contingentement peut également être quantitatif, en limitant les dotations des grossistes répartiteurs et la constitution de stocks de sécurité.<sup>18</sup>

### 1) Cas du Celstène® 0,05% solution buvable en goutte

Ce fut notamment le cas du Celestène® 0,05% solution buvable en goutte et de ses génériques en septembre 2018.

La bétaméthasone étant le seul corticoïde disponible sous forme buvable en gouttes il est particulièrement adapté à l'usage pédiatrique pour les enfants chez qui l'administration de médicament par voie entérale est difficile.

En France, c'est le laboratoire MSD qui commercialise le Celestène® et ce sont les laboratoires Arrow, Zentiva, MSD, Biogaran et EG qui commercialisent son générique, la bétaméthasone 0,05% en solution buvable en gouttes.

C'est lors d'un contrôle qualité de la substance active (bétaméthasone) qu'une anomalie a été mise en évidence engendrant des difficultés de production pour l'ensemble des laboratoires génériqueurs qui assurent à eux seuls 95% de l'approvisionnement du marché français en bétaméthasone 0,05% en solution buvable.<sup>40</sup>

Ces difficultés de production qui ont commencé à la fin du mois d'août 2018 ont été à l'origine d'importantes tensions d'approvisionnement et de ruptures de stock.

On constate ainsi une rupture totale du générique des laboratoires Biogaran et EG et une très forte tension chez Arrow et Zentiva.

En conséquence<sup>40</sup> :

- Le Célestène® 0,05% solution buvable en gouttes est réservé aux PUI des établissements hospitaliers et n'est plus disponible dans les officines de ville ;
- Les génériques à base de bétaméthasone 0,05%, solution buvable en gouttes des laboratoires Arrow sont contingentés à la fois en ville et à l'hôpital ; ceux de Zentiva en ville.

En complément, l'ANSM recommande de réserver en priorité la prescription de bétaméthasone 0,05%, solution buvable en gouttes aux enfants de moins de 2 ans et dans les indications suivantes<sup>40</sup> :

- Les laryngites aiguës ;
- L'asthme sévère du nourrisson.

Les autres spécialités à base de corticoïdes, comportant pour certains des formes dispersibles utilisables chez l'enfant, restent disponibles.

C'est pourquoi l'association française de pédiatrie ambulatoire a recommandé pendant la durée du contingentement l'utilisation des spécialités orodispersibles ou effervescentes de Prednisolone à 5mg ou 20mg et à une posologie adaptée au poids de l'enfant<sup>41</sup>.

## IX. Importation

Dans certains cas, il est possible de s'approvisionner à l'étranger pour trouver un médicament en rupture. En effet les laboratoires peuvent commercialiser leurs molécules à l'étranger sous différents noms.

C'est pourquoi l'ANSM a mis en place une procédure exceptionnelle d'importation parallèle de médicament, permettant aux exploitants et titulaires d'AMM d'un médicament en rupture de faire importer son équivalent vendu à l'étranger.

Ces importations sont la résultante du principe de libre circulation des marchandises entre les états parties à l'Accord sur l'Espace économique européen. Elles sont soumises au régime juridique prévu aux articles R.5121-115 à R.5121-132 du CSP et à une autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'ANSM. Celle-ci ne peut être délivrée que lorsque la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients, la forme

pharmaceutique et les effets thérapeutiques de la spécialité importée sont identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée par l'ANSM<sup>42</sup>. Les excipients peuvent néanmoins différer ou être présents dans des quantités différentes, à condition que cela n'ait aucune incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

Ainsi de janvier à mai 2019, l'ANSM a délivré 14 autorisations d'importations parallèles dans l'Union européenne, consécutivement à des risques de rupture d'approvisionnement.<sup>43</sup>

Nom français	Nom d'importation	Pays d'importation	Date autorisation
Coumadine 5mg cp sec	Coumadin 5mg	Italie	19/04/2019
Inegy 10mg/20mg et 10mg/40mg cp	Inegy 10mg/20mg et 10mg/40mg	Italie	15/04/2019
Kayexalate poudre	Resonium 454g	Portugal	15/04/2019
Ezetrol 10mg cp	Ezetrol 10mg	Italie	15/04/2019
Depakine Chrono 500 cp sec LP	Depakine Chrono 500mg	Roumanie	15/04/2019
Gutron 2,5mg cp	Gutron 2,5mg	Roumanie	15/04/2019
Ventoline 100µg/dose	Ventolin 100	Belgique	02/04/2019
Xeroquel LP 300mg cp	Seroquel XR 300 mg	Grèce	15/04/2019
Myfortic 180mg	Myfortic 180mg	Republique Tchèque	09/01/2019
Inspra 25mg cp sec	Inspra 25mg	Croatie	02/01/2019

*Tableau 3: Liste des autorisations d'importations de médicament depuis janvier 2019 ANSM*

#### X. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Quand une alternative thérapeutique à un médicament en rupture est identifiée mais que celle-ci ne dispose pas d'AMM en France, l'ANSM peut délivrer à titre exceptionnel une autorisation temporaire d'utilisation nominative. Elle ne concerne que<sup>44</sup> :

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

Cette ATU nominative s'adresse donc qu'à un seul patient et concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ce patient au vu des données disponibles.

Elle est ainsi délivrée par l'ANSM à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. La demande d'ATU nominative doit s'appuyer sur le référentiel mis à disposition par l'ANSM qui recense la grande majorité des médicaments disponibles en ATU nominatives, leurs critères d'octroi ainsi que d'autres informations utiles comme les conditions d'utilisation, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).<sup>44</sup>

#### XI. Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Dans le cas où l'alternative thérapeutique identifiée possède une AMM en France mais que celle-ci ne dispose pas de l'indication dans la pathologie visée, l'ANSM, en lien avec les sociétés savantes, peut encadrer des prescriptions non-conformes à l'AMM en édictant des recommandations temporaires d'utilisation afin de permettre l'usage de cette spécialité pour une indication insuffisamment couverte par l'offre actuellement disponible sous réserve<sup>45</sup> :

- Qu'il existe un besoin thérapeutique ;
- Que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

La RTU mentionne :

- L'indication dérogatoire ;
- La posologie et le mode d'administration ;

- Si besoin, des précautions d'emploi, mises en garde ou contre-indications spécifiques au cadre de la RTU ;
- Les effets indésirables ;
- Le classement de la spécialité si la RTU implique qu'il diffère de celui indiqué dans l'AMM à la rubrique « conditions de prescription et délivrance » ;
- La durée de validité (trois ans maximum).

Vous trouverez un exemple de RTU en annexe 1 concernant les vaccins M-M-RVAXPRO® et PRIORIX®.

La RTU est assortie d'un argumentaire présentant les données et résultats disponibles qui permettent de présumer que les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces conditions d'utilisation<sup>46</sup>.

Il est important de remarquer par ailleurs qu'elle peut concerner une ou plusieurs spécialités appartenant au même groupe générique s'ils sont prescrits dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire<sup>46</sup>.

## XII. Les extensions de date d'expiration de lots

A titre exceptionnel l'ANSM peut prolonger la durée de conservation de certains lots de médicaments détenus par les établissements de santé et les pharmacies afin d'augmenter la quantité de lots disponibles sur le marché.<sup>18</sup>

L'exemple le plus récent est celui de l'Epoprostenol Panpharma 0,5 mg et 1,5 mg poudre et solvant pour solution injectable. Il s'agit d'un puissant antiagrégant plaquettaire utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que dans l'hémodialyse en cas d'urgence et de contre-indication aux héparines.

Du fait d'un arrêt temporaire de la production par le laboratoire Panpharma, et pour ne pas interrompre sa disponibilité auprès des patients, la durée de conservation de certains lots a été exceptionnellement prolongée en accord avec l'ANSM, la qualité du produit n'en étant pas altéré d'après le laboratoire.<sup>47</sup>

C'est ainsi que pour un lot d'Epoprostenol Panpharma 0,5 mg et 1,5 mg, certaines boîtes distribuées sur le circuit hospitalier à partir du 03 avril 2018, se sont retrouvées avec une contre-étiquette mentionnant de nouvelles dates de péremption (différentes de celles présentes sur les flacons de poudre et de solvant) qui furent prolongées respectivement

jusqu'à décembre et novembre 2018. Vous trouverez en annexe 2 le courrier d'information aux professionnels de santé adressé par le laboratoire Panpharma sous l'autorité de l'ANSM.

### XIII. Les variations d'AMM

Les titulaires d'AMM peuvent demander une modification d'AMM d'une de leur spécialité afin de pouvoir répondre à l'indisponibilité d'un autre médicament en obtenant, par exemple, une indication similaire. Ils peuvent également faire des demandes de variation du dossier d'AMM concernant un changement de fournisseur de substance pharmaceutique active, pour prévenir la survenue de ruptures. Ces demandes peuvent ainsi être prioritaires par l'ANSM.<sup>18</sup> Vous trouverez en annexe 3 la liste des documents demandés par l'ANSM aux titulaires d'AMM afin de conduire une telle modification.

### XIV. Les vaccins

Les vaccins sont une arme majeure de l'arsenal thérapeutique moderne et une des clés de voûte des politiques de santé publique dans le monde. Ils permettent d'éviter chaque année près de 2 à 3 millions de décès dans le monde d'après l'OMS et permettent de générer des économies substantielles pour les organismes d'assurance maladie en prévenant des coûts de traitement, voire d'hospitalisation, pour des pathologies où, pour certaines, nous ne disposons pas de moyens thérapeutiques efficaces.<sup>48</sup>

L'OMS estime d'ailleurs qu'une meilleure couverture vaccinale permettrait d'éviter 1,5 millions de décès supplémentaires.

Malgré tout on observe dans les pays de l'Union européenne et de ses voisins une flambée préoccupante et sans précédent de maladies évitables par la vaccination en raison de taux de couverture vaccinale en diminution.<sup>22</sup>

#### 1) Généralités

Les vaccins sont des médicaments composés d'une ou plusieurs substances actives d'origine biologique appelées "antigènes vaccinaux" qui sont issus de bactéries ou de virus capables de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire.<sup>49</sup>

Il existe deux types de vaccins :

- Les vaccins vivants atténués : l'antigène vaccinal est un pathogène vivant (virus, bactérie) qui a été modifié pour perdre son pouvoir pathogène mais en conservant sa capacité à stimuler le système immunitaire de la personne vaccinée (ex : ROR, fièvre jaune) ;
- Les vaccins inactivés et sous-unitaires : l'antigène vaccinal peut être soit des fragments de l'agent infectieux (sa paroi ou sa toxine), soit la totalité de l'agent infectieux inactivé (ex : DTP, grippe saisonnière).

Les vaccins inactivés ont un pouvoir immunigène bien moindre que les vaccins vivants atténués, c'est pourquoi des adjuvants entre dans la composition de certains d'être eux. L'objectif de d'adjuvant étant d'augmenter la réponse immunitaire à l'antigène vaccinal.

## 2) Fragilité particulière de la « supply chain »

Les vaccins sont des médicaments sensibles. Ce sont des produits biologiques dont la fabrication des principes actifs fait appel à des matières premières d'origine biologique. Leur production est très difficile, et ceci, à tous les niveaux, tant au stade des principes actifs que médicaments, conduisant à des délais de production particulièrement longs.

La multiplication des contrôles de qualité, conformément aux exigences réglementaires croissantes tout au long des nombreuses étapes de fabrication au cours du processus de production participe aussi grandement à l'allongement des coûts et des délais de fabrication.

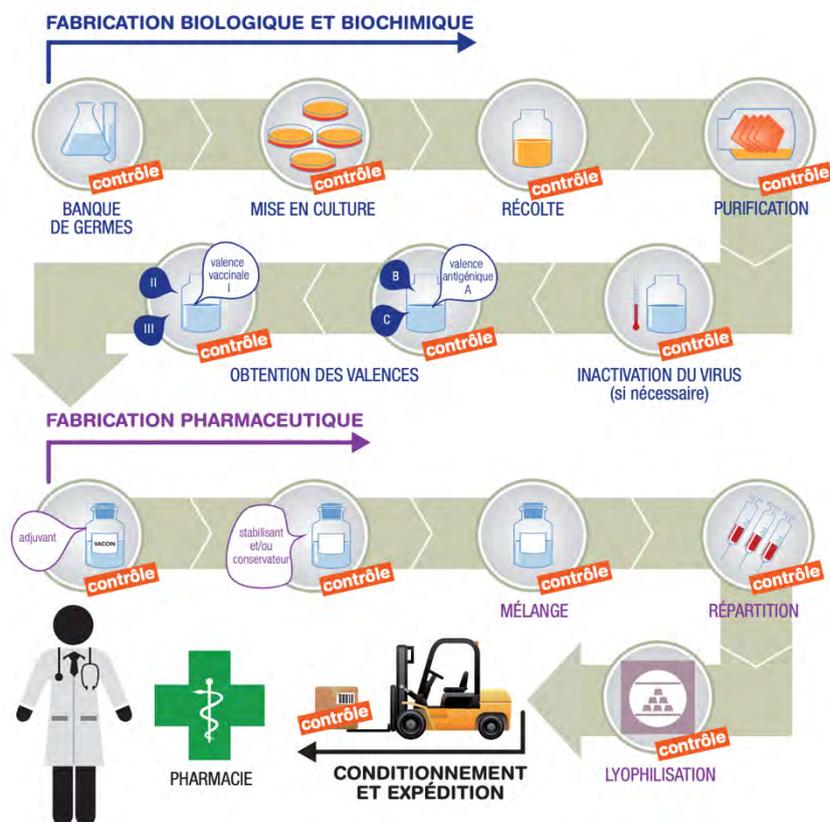


Figure 7: Étape de fabrication d'un vaccin, d'après Leem, 2013<sup>22</sup>

La production des vaccins est largement mondialisée et chaque site ne produit qu'un seul type de vaccin. Le nombre de laboratoires producteurs est par ailleurs faible, 80% de l'offre est assurée par cinq laboratoires seulement.

Les délais de production, en dehors de toute anomalie, sont également particulièrement longs. Il faut compter entre 6 et 22 mois de cycle de production voire davantage pour les combinaisons vaccinales les plus complexes.<sup>24</sup> Ces délais peuvent encore s'allonger si l'on y ajoute les contraintes réglementaires qui imposent que pour tout changement dans le procédé de fabrication, même des détails sans aucun impact comme l'adresse postale, il faut l'approbation de l'ensemble des pays importateurs ce qui peut prendre entre six mois et deux ans, soit la durée de péremption d'un vaccin.<sup>22</sup>

Sur cette période, 70% du temps de production est consacré aux contrôles de qualité ce qui représente entre 100 et 500 tests par vaccin avant la libération d'un lot.<sup>24</sup>

En raison de la lenteur des cycles de production, de leur coût et de leur complexité, il est indispensable pour les industriels d'anticiper en amont les besoins mondiaux. Si certains

événements sont prévisibles et bien connus comme l'évolution démographique, les calendriers vaccinaux, les historiques de commandes, d'autres en revanche se révèlent extrêmement complexe à anticiper car ce sont des événements qui ne sont peu ou pas prévisibles. C'est notamment le cas de la variabilité intrinsèque du système biologique pouvant impacter la production, une évolution des calendriers vaccinaux non anticipée, la survenue d'épidémies, les délais d'approbation des changements réglementaires.<sup>22</sup>

C'est la forte augmentation de la demande de vaccin au niveau mondial qui est la principale cause de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks de vaccin.<sup>24</sup>

Ainsi quand un pays lance une nouvelle campagne vaccinale, il y a une compétition au niveau mondial pour obtenir une partie des stocks de vaccins disponibles, car l'augmentation des moyens de production ne peut pas suivre à moyen terme. Il y a alors une forte discordance entre l'offre et la demande. Les pays qui sont les plus demandeurs, ou bien qui sont les plus forts économiquement, seront alors servis en premier.<sup>22</sup>

### 3) Les causes des ruptures de stock de vaccins

#### a. Une capacité de production insuffisante pour répondre à la demande

Le nombre de laboratoires pharmaceutiques capables de produire les antigènes vaccinaux et les vaccins en différentes présentations pharmaceutiques, selon les pays destinataires, est au nombre de cinq. Ces cinq laboratoires assurent à eux seuls 80% de l'approvisionnement mondial en vaccins.

Face à la forte augmentation de la demande mondiale, ces entreprises doivent adapter leur outil de production pour pouvoir y répondre. La production des vaccins étant complexe et le cycle de fabrication long, cela explique la durée des tensions d'approvisionnement/ruptures de stocks.<sup>50</sup>

#### b. La difficulté à faire des prévisions de vente

Chaque pays dispose de son propre calendrier vaccinal établi par les autorités sanitaires nationales. Cela représente 22 calendriers différents rien qu'en Europe, or ceux-ci sont soumis à des modifications très fréquentes qui ne sont ni programmées ni annoncées à l'avance.<sup>22</sup>

Par exemple on peut citer les 11 vaccinations obligatoires en France depuis 2018, l'obligation vaccinale contre la rougeole en Chine depuis 2010 ou encore l'augmentation du nombre de pays recommandant la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte qui a été multiplié par 34 en quatre ans.<sup>50</sup>

Dans ces conditions, les contraintes imposées par la production de vaccins ne permettent pas aux industriels d'être suffisamment réactifs. De plus cela suppose, pour les cinq firmes produisant des vaccins, une gestion de presque 4 000 conditionnements différents.<sup>22</sup>

#### c. Des difficultés survenues lors de la fabrication et le contrôle des substances actives ou des produits finis

Les contrôles réalisés sur les lots en cours de production, très nombreux dans le cas des vaccins, peuvent empêcher leur libération et ainsi ne pas permettre de les commercialiser.

Des défauts de qualité sur les vaccins comme sur tous les médicaments conduisent à des rappels des lots.

De plus, la gestion et l'identification des causes de ces défauts de qualité, conduira à un fort ralentissement voire à un arrêt provisoire du site de fabrication.

#### d. Le nombre important de « variations » annuelles à gérer

La complexité des processus mis en œuvre au cours de la production des vaccins requiert de faire varier certains paramètres au fur et à mesure pour pallier d'éventuels problèmes et pour gagner en sécurité, qualité et rentabilité. Toutefois, comme nous l'avons dit précédemment, ces changements impliquent des demandes de variation d'AMM et par conséquent, l'accord préalable des autorités sanitaires des pays dans lesquels ces vaccins possèdent une AMM.<sup>50</sup> Ce processus d'accord est long, parfois plusieurs années, et a un impact mondial car il pénalise de nombreux pays destinataires pour parfois un seul site mondial.<sup>22</sup>

#### e) Le délai nécessaire aux recontrôles libératoires

Les recontrôles libératoires sont des contrôles réalisés par les différents laboratoires nationaux des États importateurs avant la libération d'un lot de vaccin dans leur pays. En Europe on parle du « European batch release ». Un État membre est désigné pour réaliser cet ultime contrôle et le verdict sera appliqué aux autres États membres par la procédure de

reconnaissance mutuelle. Cependant de plus en plus de pays ont mis en place ce recontrôle, mais le plus souvent sans reconnaissance mutuelle.

Ces contrôles, dont l'intérêt technique est discutable aujourd'hui, sont contre-productifs car ils ralentissent encore davantage la mise à disposition des vaccins en consommant une partie significative de leur durée de vie. Des lots de vaccins sont ainsi parfois refusés, car le temps d'obtenir tous les accords, les dates de péremption sont trop courtes.<sup>22</sup>

#### f) Le différentiel de prix entre États membres

Enfin comme pour tous les médicaments, les exportations parallèles de vaccins par les grossistes vers des pays où les prix sont plus élevés, peuvent aggraver les ruptures et les tensions d'approvisionnement pour les pays où la rentabilité est moindre.<sup>50</sup>

#### 4) Cas du Pneumo 23 et du Pneumovax

A titre d'illustration les cas du Pneumo23<sup>®</sup> et du Pneumovax<sup>®</sup> peuvent être cités. Ce sont des vaccins pneumococciques polysaccharidiques à 23 valences. Ils entrent dans le protocole de vaccination contre le pneumocoque.

Le but de cette vaccination est essentiellement de réduire la fréquence des infections invasives à pneumocoque (IIP) et des pneumonies. Cette stratégie permet d'éviter des complications graves, notamment chez les sujets fragiles, mais également de lutter contre l'émergence d'antibio-résistance.

L'HAS recommande la vaccination contre le pneumocoque pour l'ensemble des enfants âgés de moins de 2 ans ainsi que pour les enfants, adolescents et adultes de tous âges à risque élevé d'infection pulmonaire (IP). Depuis 2018, il fait partie des 11 vaccins obligatoires.<sup>51</sup>

En dehors de toute pénurie de vaccin les recommandations sont les suivantes :

<b>Enfants de moins de 2 ans</b>	<b>Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP</b>	<b>Enfant de plus de 5 ans et adultes à risques d'IP</b>
VPC 13 à l'âge de 2 et 4 mois puis rappel à 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13, VPP23 à 24 mois	Non vacciné antérieurement : VPC13 à S0 puis VPP23 à S8 Vacciné antérieurement :

Prématurés et nourrissons à risques d'IP : VPC13 à 2, 3 et 4 mois puis rappel à 11 mois	Si non antérieurement vacciné par VPC 13, VPC 13 à S0 et S8 puis VPP23 à S16	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec la séquence VPC 13, VPP23 : VPP23 avec un délai de 5 ans après le dernier VPP23</li> <li>- Vacciné depuis plus de 1 ans avec VPP23 : VPC13 puis VPP23 cinq ans après le dernier VPP23</li> </ul>
---	--	--

*Tableau 4 : Protocole de vaccination contre le Pneumocoque HAS*

VPP : Vaccin Pneumococcique Polyosidique non Conjugué

VPC : Vaccin Pneumococcique Conjugué

Cependant depuis le 30 juin 2017, les laboratoires Sanofi Pasteur et MSD Vaccins ont annoncé dans une lettre aux professionnels de santé l'arrêt de la commercialisation du vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (VPP 23) PNEUMO23®, et son remplacement par le VPP23 PNEUMOVAX®, commercialisé en France à compter d'août 2017.

La raison de cet arrêt de commercialisation est stratégique de la part des laboratoires Sanofi Pasteur.

Depuis 20 ans les laboratoires Sanofi Pasteur et Merk étaient associés au sein d'une coentreprise baptisée Sanofi Pasteur MSD afin de vendre leurs vaccins en Europe et pour proposer le plus de combinaisons vaccinales avec le portefeuille de souches vaccinales le plus large possible.

Finalement, cette association ne donna pas les résultats escomptés puisque très peu de vaccins combinant des souches des deux laboratoires virent le jour. Elle est même devenue contre-productive avec le temps puisqu'au sein du groupe des vaccins concurrents, notamment contre l'hépatite A et B, étaient développés.

C'est pourquoi, Sanofi Pasteur et Merk ont conjointement décidé de mettre fin à leur association, de démanteler Sanofi Pasteur MSD. Ils ont repris séparément le contrôle de leur portefeuille respectif de vaccins à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2017.<sup>52</sup>

Conséquence collatérale de ce divorce, le vaccin Pneumo23®, dont les souches vaccinales sont la propriété de Merk, n'est plus commercialisé suite à l'arrêt d'activité de la société Sanofi

Pasteur MSD. Merk commercialise donc son alternative au Pneumo23<sup>®</sup>, le Pneumovax<sup>®</sup>, similaire en tout point à son homologue en août 2017.

Le Pneumovax<sup>®</sup> est cependant commercialisé dans un premier temps sous forme de flacon, sans dispositif d'injection, dès le mois de septembre 2017 afin de répondre aux besoins français en VPP23 le plus rapidement possible. La forme flacon fût remplacée courant 2018 par la forme en seringue pré-remplie.<sup>51</sup>

Ce changement de laboratoire s'accompagne également d'une augmentation des prix : là où une dose de Pneumo23<sup>®</sup> coûtait 12,46€, une dose de Pneumovax<sup>®</sup> coûte désormais 20,35€ soit une augmentation de 63,3%.<sup>53</sup>

Pourtant depuis novembre 2017, l'ANSM signale de fortes tensions d'approvisionnement en vaccin PNEUMOVAX<sup>®</sup> se traduisant par une disponibilité en dans les PUI mais de fortes tensions en ville avec une distribution aux grossistes qui est toujours contingentée et dont les causes n'ont pas été communiqué par Merk.

Face à la persistance de ces tensions, le 21 novembre 2017, l'HAS a mis en place des recommandations visant à prioriser les populations les plus à risques, ainsi qu'un schéma vaccinal transitoire.<sup>51</sup>

Dans tous les cas, la priorité est de débiter la vaccination par un VPC 13, la dose suivante de VPP23 au bout de 8 semaines minimum sera en revanche réservée aux :

- Enfants à risque élevé d'IP : après vaccination par le vaccin VPC13 ils doivent recevoir une dose de vaccin VPP23 à l'âge de 2 ans ;
- Patients à risque élevé d'IP non antérieurement vaccinés et dont la maladie ou les comorbidités justifient la vaccination.

Pour les patients à risque élevé d'IP antérieurement vaccinés, la dose de VPP23 pourra être différée à la fin de la période de rupture.

En parallèle, l'ANSM a demandé la mise à disposition de vaccins supplémentaires ce qui a permis en août 2018 au laboratoire Merk de distribuer des lots à péremption courte (octobre 2018) afin de diminuer les tensions d'approvisionnement.<sup>51</sup>

## Partie 4. Solutions pour lutter contre les ruptures

### I. Évolution de la législation et de la réglementation encadrant les ruptures de médicaments

Les premières mesures réglementaires dans la lutte contre les ruptures ne sont pas venues des instances nationales mais de la Commission européenne. En effet, le cadre européen de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de vaccins est défini par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Celui-ci prévoit dans l'article 81 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. »<sup>8</sup>

Cette directive a été renforcée le 31 mars 2004 par la directive 2004/27/CE qui introduit l'article 23bis stipulant que « Le titulaire prévient également l'autorité compétente si le médicament n'est plus mis sur le marché dans l'État membre concerné, de manière provisoire ou définitive. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament ».<sup>54</sup>

Ces mesures furent renforcées par d'autres dispositions complémentaires rendant obligatoire d'informer l'EMA ou les autorités nationales de l'indisponibilité d'un produit pharmaceutique en cas de défaut de fabrication ou d'un arrêt de commercialisation temporaire ou définitif et ceci dans un délai de deux mois avant la date de l'indisponibilité pour les produits ayant obtenu une AMM via la procédure centralisée.

Au niveau national, face aux difficultés croissantes décrites ci-dessus, ; les autorités françaises ont commencé à réagir en 2004 en mettant en place les premières mesures correctives. Ainsi dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'article 23 vient modifier l'article L. 5124-6 du code de la santé publique en y ajoutant la mention suivante :

L'entreprise pharmaceutique « doit en outre informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont il assure l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont il assure l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande. »<sup>55</sup>

En 2007, la loi du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur modifie, l'article L. 5124-6 du CSP en apportant plusieurs mentions importantes<sup>56</sup> :

- Les industriels ont désormais un délai de six mois pour déclarer à l'Afssaps l'arrêt ou la suspension de commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves et ne disposant pas d'alternative sur le marché français ;
- S'il ne s'agit pas d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves et pour lesquelles il ne disposerait pas d'alternative sur le marché français, la déclaration doit avoir lieu au plus tard deux mois avant la date prévue de l'indisponibilité ;
- La cessation de commercialisation ne peut avoir lieu au cours de ces délais nécessaires pour la mise en place de solutions alternatives ;
- Lorsque le médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'y a pas d'alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise apporte à l'agence sa collaboration à la mise en place de solutions permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires.

Bien qu'étant un premier pas, ces mesures n'ont pu endiguer l'augmentation progressive du nombre de tensions et de ruptures.

C'est pourquoi, suite au nombre record de ruptures en 2007 et également à la parution d'un observatoire sur les ruptures d'antirétroviraux par un groupement inter-associatif de lutte contre le sida « TRT-5 » qui montrait que 30% des patients atteints du VIH devaient arrêter leur traitement entre un et quinze jours à cause d'une rupture de leur traitement, une prise de conscience a lieu au sein du gouvernement sur la nécessité de prendre des mesures pour renforcer l'arsenal juridique dans la lutte contre les ruptures.<sup>17</sup>

En septembre 2011, le ministre de la santé de l'époque, Xavier Bertrand, convoqua tous les acteurs de la chaîne du médicament sur ce sujet pour aboutir à la loi dite « médicament » du

29 décembre 2011 visant à lutter contre les ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments essentiels suivi de son décret d'application le 28 septembre 2012.

Les dispositions suivantes sont ainsi appliquées dans la prévention et gestion des ruptures de stocks :

- Le 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 pour lesquelles il n'existerait pas d'alternative disponible sur le marché français a été étendu de six mois à un an (Article L. 5124-6 du CSP) <sup>23</sup> ;
- Un système d'astreinte pour les grossistes-répartiteurs a été institué afin de répondre aux besoins urgents de médicaments en dehors des jours d'ouverture généralement pratiqués sur leur territoire de répartition (Article L. 5124-17-1 du CSP)<sup>57</sup> ;
- Des obligations de service public ont été créées pour les grossistes-répartiteurs, qui sont tenus d'assurer l'approvisionnement continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients sur leur territoire de répartition (Article L. 5124-17-2 du CSP)<sup>58</sup> ;
- Les manquements aux obligations de signalement des ruptures ou risques de rupture de stock par les exploitants et aux obligations de service public incombant aux grossistes-répartiteurs ont été soumis à des sanctions financières décidées par l'ANSM (Article L. 5421-8 du CSP).<sup>59</sup>

Le décret de 2012 a également tenu à fluidifier et sécuriser le circuit de distribution pour essayer de remédier aux dysfonctionnements au sein de la chaîne d'approvisionnement avec :

- La mise en place par les exploitants de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens permettant de déclencher des approvisionnements d'urgence une fois la rupture confirmée par le grossiste-répartiteur ou le dépositaire (Article R. 5124-49-1 du CSP)<sup>20</sup> ;
- Une liste précise des obligations de service public incombant aux grossistes-répartiteurs :
  - o Disposer d'un assortiment comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France ;
  - o Disposer d'un stock suffisant pour satisfaire la consommation de leur clientèle habituelle pour une durée d'au moins deux semaines ;

- Honorer les commandes passées par les pharmacies dans un délai de 24 heures (en dehors des week-ends et jours fériés)<sup>13</sup>.
- Une obligation pour les exploitants d'assurer un approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public (Article R. 5124-48-1 du CSP)<sup>60</sup>.

Ce décret a également permis d'introduire une définition de la notion de rupture d'approvisionnement en médicament dans le droit français.

Elle correspond ainsi en l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures.

Malgré tout, le nombre de signalements de tension et de rupture d'approvisionnement reste très important et en constante augmentation ce qui a conduit le gouvernement à réviser ses dispositifs en 2015 à l'occasion du projet de modernisation de notre système de santé. Cette révision aboutira le 26 janvier 2016 à la « Loi santé » qui sera ensuite complétée par son décret d'application le 20 juillet 2016 ajoutant de nouveaux moyens de lutte contre les ruptures.

Ainsi un chapitre dédié aux « ruptures d'approvisionnement de médicament » voit le jour au sein du CSP regroupant toutes les mesures réglementaires mises en œuvre par la loi santé via son article 151<sup>61</sup> :

- Introduction de la première définition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), à partir de laquelle va s'articuler le dispositif de prévention et de gestion des ruptures ;
- Renforcement des obligations applicables aux titulaires d'AMM et aux entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments ;
- La liste des MITM pour lesquels une rupture ou un risque de rupture a été signalé ou mis en évidence est publiée sur le site de l'ANSM ;
- Obligation pour les exploitants d'élaborer et de mettre en place des plans de gestion des pénuries (PGP) destinés à prévenir et pallier une rupture de stock d'un MITM ;
- Mesures d'urgence visant à pallier une rupture ou à en limiter les effets, via la possibilité :
  - Pour les pharmacies à usage intérieur (PUI), de vendre au détail directement au public certains des médicaments figurant sur la liste des MITM en situation de rupture ou risque de rupture, autorisé à la vente par l'ANSM ;

- Pour les pharmacies d'officine, de dispenser des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM pour pallier à une rupture d'un MITM sur décision du directeur de l'ANSM et après publication sur son site ;
- Enfin, il est désormais interdit, pour les grossistes-répartiteurs, d'exporter ou de vendre à des distributeurs en gros à l'exportation, des médicaments figurant sur la liste publiée par l'ANSM des MITM en rupture ou risque de rupture. L'exportation de ses médicaments ne pourra reprendre qu'une fois les obligations de service public d'approvisionnement du marché français pleinement remplies et à la condition que ces médicaments ne figurent plus sur la liste des MITM identifiés en situation de rupture ou de tension sur le site de l'ANSM.

## II. Le DP-Ruptures

Le dispositif du dossier pharmaceutique a été enrichi d'un nouveau module de signalement des médicaments en ruptures qui fut expérimenté dès mars 2013 et qui est depuis généralisé à l'ensemble du territoire.

L'objectif de ce module est de fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs du circuit du médicament et d'améliorer la gestion des ruptures.

Il permet ainsi aux pharmaciens d'officine et de PUI de signaler de façon automatique, via le logiciel métier ou un formulaire dématérialisé sur un portail internet sécurisé, les ruptures d'approvisionnement quel que soit le médicament concerné.<sup>19</sup>

Ce signalement comprend le code CIP du produit, l'indication du centre grossiste-répartiteur concerné et la date du dernier approvisionnement.

Ces informations sont ainsi envoyées directement aux laboratoires exploitants concernés et à l'ANSM.

L'exploitant peut ainsi :

- Consulter les déclarations envoyées par les dispensateurs ;
- Répondre spécifiquement aux pharmaciens via un message leur indiquant une date prévisionnelle de réapprovisionnement si elle est disponible, et répondre également aux ruptures localisées ;

- Paramétrer une réponse type pour tout futur déclarant sur le même produit en rupture ;
- Suivre l'impact de ses actions sur la résolution de la rupture.

Enfin, cela permet à l'exploitant de disposer d'un outil facilitant la réalisation des bilans trimestriels qu'il doit envoyer à l'ANSM et aux ARS, grâce à la génération d'une synthèse des cas déclarés.

Le DP-Ruptures n'a en revanche pas vocation à agir directement sur les ruptures, il est un outil de constatation, d'anticipation et de communication, il n'agit donc pas directement sur les causes de ces ruptures. <sup>17</sup>

L'annexe 4 résume ainsi de façon schématique le fonctionnement du DP rupture.

### III. Vigirupture

La start-up Offisanté, spécialisée dans le domaine de la collecte de données des officines, a lancé en 2018 un site web collaboratif intitulé « Vigirupture » dans le but de répondre aux ruptures de médicaments. Cette plateforme est basée sur le partage des informations de stocks mis à jour quotidiennement par chaque officine inscrite.

Cela permet donc à un pharmacien qui ne dispose pas d'un médicament en stock, pour cause de rupture, de pouvoir rapidement rechercher un confrère dans sa zone disposant de ce médicament dans son stock et qui sera donc susceptible de le dépanner.

Les pharmacies sont immédiatement géo-localisées sur une carte et le contact avec le confrère se fait par téléphone. Ensuite, selon les cas, soit le médicament sera rapatrié à la pharmacie soit le patient sera redirigé vers le confrère.

Ce service est gratuit et ouvert à toutes les pharmacies de ville et ne concerne que les médicaments, il est réservé aux professionnels de santé et ne contient aucune information de prix. Sont exclus de la recherche certains produits sensibles comme les stupéfiants ou produits assimilés. Vigirupture permet de rechercher une référence précise (Prozac 20mg du laboratoire Lilly) ou d'élargir la recherche aux médicaments similaires (Fluoxétine 20mg...). A ce jour, 4700 pharmacies sont déjà connectées au service qui compte 4206 utilisateurs

réguliers. 4392 médicaments différents sont recherchés correspondant à 101 112 dépannages effectifs.<sup>62</sup>

#### IV. Efficacité des mesures engagées

Contrairement au début des années 2000, la France dispose aujourd'hui d'un arsenal juridique et technique considérablement renforcé et fait figure de bon élève parmi ses voisins Européens.

En effet elle fait partie des seuls pays ayant :

- Une définition règlementaire, basée sur des critères objectivables, des ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement et des médicaments indispensables ;
- Une stratégie de prévention et de gestion des ruptures via des PGP ;
- Des dispositifs règlementaire définissant les obligations des acteurs de la distribution et de la dispensation pharmaceutique.

Pourtant il est difficile de mesurer l'impact de toutes les mesures prises jusqu'ici et ceci pour plusieurs raisons.

La première est que les PGP ne sont exigibles que depuis le 22 janvier 2017. Dès lors, les acteurs du secteur ainsi que les agences sanitaires ne disposent pas du recul suffisant pour apprécier leur efficacité.<sup>18</sup>

Deuxièmement, le niveau d'action de toutes ces mesures se concentrent majoritairement sur la distribution des médicaments afin d'assurer que les unités produites soient correctement allouées. Cependant, et comme nous l'avons déjà montré précédemment, la majorité des ruptures trouvent leurs causes lors du processus de fabrication des médicaments et donc bien plus en amont.<sup>18</sup>

Troisièmement, la législation française et européenne ont un impact mineur sur les causes économiques des ruptures car elles sont majoritairement dû aux stratégies commerciales des laboratoires pharmaceutiques.<sup>18</sup>

En revanche, le DP-Ruptures, même s'il ne permet pas de résoudre une situation de rupture, a déjà permis de prévenir qu'elles ne se produisent. En effet, toute l'efficacité de cet outil est d'avoir la capacité de confronter les constatations de terrain avec l'état apparent de la disponibilité d'un médicament sur sa chaîne d'approvisionnement.

L'exemple le plus marquant est la rupture de collyres antibactériens en mars 2015 à la Réunion. En effet, les exploitants de ces collyres ont constaté une forte augmentation des déclarations de ruptures de leurs collyres à la Réunion alors qu'il n'y avait eu aucune alerte ni au niveau des grossistes, ni celui de l'ARS. Ces déclarations avaient pour origine une augmentation soudaine de la demande consécutive à une épidémie de conjonctivite bactérienne.

Suite au retour du dispositif DP-Ruptures, les exploitants ont pu mettre en place un acheminement exceptionnel par avion dans les vingt-quatre heures contre cinq semaines par bateau en temps normal, et éviter ainsi une pénurie sur l'île.<sup>17</sup>

## V. Propositions des solutions à mettre en œuvre

### 1) Proposition du Leem

Les entreprises du médicaments (LEEM) est un syndicat pharmaceutique qui s'est substitué en 2002 au Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) en France. Il compte près de 260 entreprises générant 98% du chiffre d'affaires total des médicaments en France. Le Leem représente les entreprises du secteur pharmaceutique qui exercent une activité de recherche et développement, de fabrication, d'exploitation, de distribution, d'information et de prospection ou d'importation de spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain.

Parmi ses prérogatives, le Leem est un interlocuteur des décideurs politiques et est force de proposition pour l'attractivité de l'industrie pharmaceutique française et pour les politiques de santé.<sup>63</sup>

Dans cette optique le Leem, a initié un travail approfondi sur les ruptures dans le cadre du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS 2018) pour lequel il a élaboré un plan d'action concernant l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament, basé sur six axes principaux<sup>24</sup>.

- a) Définir les Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique (MISS) pour lesquels des obligations de sécurisation sont renforcées.

Pour le Leem, il conviendrait de créer un statut réglementaire de médicament plus poussé que les MITM actuels. Les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) regrouperaient un ensemble de médicaments répondant à des critères précis en termes de besoin médical, de risque pour le patient en cas de ruptures, et de capacité à approvisionner le marché français. En effet, le Leem considère que la définition des MITM n'est pas suffisamment sélective car elle englobe aujourd'hui près de la moitié des spécialités et ne permet pas de faire ressortir les spécialités dont la nécessité est critique. Cette liste serait ainsi bien plus courte.

La définition des MISS serait la suivante : « médicaments pour lesquels une rupture entraîne un risque vital et immédiat pour les patients souffrant d'une pathologie grave, en l'absence d'alternative thérapeutique recommandée par les autorités dans cette indication ».

Ils constituent donc les médicaments les plus indispensables, irremplaçables, de l'arsenal thérapeutique.

A l'instar de certains MITM, ils bénéficieraient de PGP renforcés pouvant prévoir :

- Un stock de sécurité mobilisable, disponible en France ou en Europe, avec répartition des quantités disponibles de médicaments en fonction des parts de marché ;
- Un partage plus précoce des informations concernant le suivi des stocks, sous l'égide des autorités de santé ;
- Une identification systématique des fournisseurs tout au long de la chaîne de production, en particulier pour les substances actives ;
- Des protocoles de remplacement identifiés au préalable avec la contribution des sociétés savantes.

- b) Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) et les conditions économiques d'exploitation en ville.

Dans le but de garantir la disponibilité des MISS, le Leem considère qu'ils doivent bénéficier de modalités économiques et d'appels d'offres hospitaliers particuliers :

- Une modification des modalités d'appels d'offres hospitaliers :
  - o Obligation d'appels d'offres multi-attributaires pour les MISS ;

- Préciser les volumes à fournir par chacun des fournisseurs, à plus ou moins 20 % ;
  - Visibilité renforcée sur les calendriers de livraison ;
  - Encourager les appels d'offres régionaux.
- Une révision des prix des médicaments en ville : Des négociations avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) devraient être engagées pour permettre aux MISS de bénéficier d'un accord cadre règlementant leur tarif de façon à ce que ces derniers ne soient pas trop bas ou bien ne descendent pas en-deçà d'un seuil qui les exposerait à un risque de rupture (défaut de rentabilité, différentiel de prix trop important avec les pays voisins, etc...).

c) Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS

La délocalisation de la majorité des sites de production de médicaments est, comme nous l'avons mentionné précédemment, une cause majeure de la perte d'indépendance sanitaire de la France et des États européens. C'est pour cela que le Leem est favorable à la mise en place de mesures permettant :

- De cartographier les sites de productions de matières premières et de MISS ;
- De déterminer les sites stratégiques pour lesquelles des mesures d'implantation ou de maintien sur le territoire européen doivent être encouragées.
- Et pour y parvenir, d'identifier des mesures fiscales favorisant le maintien ou la relocalisation des sites de production.

d) Optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et les patients

Un des éléments clés pour permettre l'optimisation des stocks existant de médicaments est de permettre un partage de l'information plus fluide et de rétablir la confiance entre les différents acteurs. Ce faisant, le Leem recommande :

- Un partage précoce d'information entre les pharmaciens responsables sous l'égide de l'ANSM, dans le cadre d'une cellule de pilotage ;

- La création d'une base d'information centralisée sur la répartition des stocks des MISS : sous l'égide de l'ANSM, cette base serait renseignée par tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique et concernerait l'état des stocks et les plans d'approvisionnement ;
- Une optimisation de la communication avec les acteurs externes, notamment auprès des professionnels de santé et des patients.

e) Adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement

- Optimiser la gestion des commandes et des pratiques de distribution entre fabricants et distributeurs en sortie de rupture, en concertation avec l'ANSM ;
- Optimiser l'usage du DP-Ruptures ;
- Mettre en place des mesures préventives pour limiter le risque d'exportation parallèle quand un risque de rupture est identifié, notamment par les short liners.

f) Renforcer le pilotage stratégique au niveau national et favoriser l'harmonisation des pratiques réglementaires au niveau européen

Enfin le Leem reprend et préconise, les pistes d'améliorations réglementaires soutenues par la mission d'information sénatoriale.

- Une supervision interministérielle des ruptures et tensions d'approvisionnement, impliquant les ministères concernés ;
- Une harmonisation européenne des pratiques, via une harmonisation des définitions et du suivi des ruptures ;
- Des simplifications et adaptations réglementaires afin de raccourcir les délais administratifs d'enregistrement et de variation d'AMM en cas de tension ;
- Une harmonisation des mentions figurant sur les conditionnements primaires pour favoriser le développement de conditionnements multi-pays ;
- Une extension des obligations d'information des bases de données européennes aux fabricants de substances actives hors Union européenne fournissant l'UE, via l'enregistrement à l'EMA de tous les fournisseurs de matières premières actives désirant commercialiser ou arrêter de commercialiser en Europe.

## 2) Propositions de l'Académie de pharmacie

L'Académie nationale de pharmacie est une société savante française qui s'intéresse à l'ensemble des domaines relevant du médicament, des produits de santé, de la biologie, de la santé publique et de la santé environnementale sous tous leurs aspects scientifiques, techniques, juridiques, sociétales et éthiques.

A ce titre, elle est régulièrement consultée par les différents ministères ainsi que par les agences sanitaires et elle élabore, de sa propre initiative, des rapports, avis et recommandations destinés aux pouvoirs publics, aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public, seule ou conjointement avec d'autres académies ou d'autres institutions.<sup>64</sup>

Les risques de ruptures et l'indisponibilité de certains médicaments est un sujet abordé de façon systématique par l'Académie depuis 2008, de par son importance pour la santé publique.

C'est pourquoi, elle a publié en juin 2018, un nouveau rapport sur « l'indisponibilité des médicaments » dans lequel elle fait part de ses inquiétudes, mais également de ses recommandations ce le sujet.

L'Académie propose ainsi une série de recommandations parmi lesquelles elle distingue celles à prendre en urgence pour atténuer ce phénomène et celles à plus long terme pour les prévenir. L'académie a également émis des propositions spécifiques pour les ruptures de vaccins.<sup>22</sup>

### a. Recommandations à appliquer en urgence

L'Académie a ainsi défini une série de mesures de gouvernance à mettre en place. Elle juge nécessaire de désigner au plus haut niveau de l'État (par exemple au niveau du Premier Ministre) un coordonnateur des actions à mettre en œuvre, qui sera chargé de :

- Mettre en place un « Groupe élargi » constitué des représentants des Administrations et Agences concernées, de l'Industrie, des pharmaciens hospitaliers et officinaux, des Académies ;
- Recenser les « médicaments indispensables », en incluant les formes pharmaceutiques et les dosages, avec l'aide des professionnels de santé concernés ;

- Définir le plan d'action pour chaque produit identifié, accompagné des objectifs opérationnels (délais de mise en œuvre) par chacune des Administrations concernées, chaque acteur ayant sa feuille de route ;
- Organiser des réunions d'étapes régulières pour vérifier les avancées et les points de blocage ;
- Rester pragmatique, c'est-à-dire ne pas attendre d'avoir identifié l'ensemble des mesures à prendre dont celles à long terme, pour initier les premières démarches et, au contraire, mettre en place rapidement les mesures à retour positif immédiat ;
- Rendre public ce plan d'action et publier régulièrement son état d'avancement.

Les mesures économiques d'urgence à prendre sont les suivantes :

- Identifier les « médicaments indispensables » recensés par le Groupe élargi, dont le prix est la condition limitante de disponibilité et réviser leur prix.
- Au niveau hospitalier :
  - o Revoir d'urgence les conditions d'appels d'offres :
    - Pour encourager la multiplicité des fournisseurs (par exemple : régionalisation ainsi que multi-attribution) des « médicaments indispensables », afin de maintenir une présence d'opérateurs en nombre suffisant ;
    - Allonger le délai de façon significative entre l'obtention de l'appel d'offres et le début effectif de l'exécution du marché ;
    - Imposer des quantités contractuelles prévisionnelles comportant une marge de variation raisonnable pour permettre aux industriels une meilleure programmation des campagnes de fabrication ;
  - o Créer un plafond de différentiel de prix acceptable en cas de défaillance du titulaire du marché ;
  - o Promouvoir auprès des centrales d'achat et groupements de commandes une bonne anticipation des procédures d'appels d'offres.

Les mesures d'applications réglementaires à mettre en place concernant les autorisations de mise sur le marché et les inspections BPF :

- Respecter les délais d'enregistrement réglementaire (AMM et variations d'AMM) ;

- Proposer une révision des lignes directrices européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) pour prévoir le cas des petites productions, et traiter des cas où le nombre de trois lots industriels de validation n'est pas réaliste ;
- Prévoir un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire à l'instar de ce qui a été mis en place par les États-Unis en 2013.

#### b. Recommandations à moyen et long terme

- o Les mesures de gouvernance à mettre en place

Prévoient la poursuite de l'activité du « Groupe élargi » :

- Pour assurer l'évaluation des impacts de lutte contre les pénuries et mettre à jour la liste des « médicaments indispensables » identifiés par le groupe, en prévoyant des plans d'actions pluriannuels ;
- Mettre en place une concertation institutionnalisée et permanente avec les organisations professionnelles et les industriels concernés ;

Ces mesures de gouvernances prévoient également au niveau de la Commission européenne de :

- Solliciter la création d'un comité stratégique (avec toutes les Directions concernées, Industrie, Recherche, Santé notamment) dont une des missions serait de limiter les effets de "dumping" entre les États membres.

- o Les mesures économiques à mettre en place

Il est nécessaire de créer les conditions d'une relocalisation de la synthèse des substances actives (voire de certains excipients indispensables à la formulation pharmaceutique) en Europe, pour atteindre, par paliers, une indépendance de l'Europe (de l'ordre de dix ans) pour les « médicaments indispensables » par exemple en :

- Créant une taxe à l'importation en Europe des substances actives fabriquées hors Europe ;
- Développant un crédit d'impôt-production pour encourager la relocalisation de l'outil industriel pour les matières actives et les formes pharmaceutiques injectables en

incluant, si nécessaire, le redéveloppement de procédés environnementaux compatibles ;

- Encourageant la recherche française et européenne en matière de nouveaux procédés de synthèse, notamment via la recherche institutionnelle ;
- Pour les « médicaments indispensables » identifiés, promouvoir l'harmonisation des formes et des formules pharmaceutiques au niveau européen.

- o Les mesures réglementaires à mettre en place

- Inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale afin d'obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décisions harmonisés (reconnaissance mutuelle à intégrer aux Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM)) et ainsi permettre de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois en absence de réponse des administrations.
- Faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices des médicaments anciens au travers de l'Europe, pour faciliter la différenciation retardée.
- Pour les médicaments hospitaliers, étudier la possibilité de flash-code/data matrix pour un accès à une notice « universelle ».

- o Les mesures administratives relatives au suivi de la qualité

- En ce qui concerne les substances actives : recenser les sources d'approvisionnement validées et établir un catalogue public, disponible de façon claire, sur le site de l'EMA.
- Pour les produits finis : Recenser au niveau européen les sites industriels capables de fabriquer des médicaments injectables ; au niveau européen, rapprocher les doctrines d'inspections et initier une démarche de flexibilité réglementaire.

### c. [Recommandations spécifiques aux vaccins](#)

Les vaccins sont confrontés à des problèmes qui leurs sont propres, comme nous l'avons évoqué plus tôt. L'Académie nationale de pharmacie recommande :

- De réduire au strict nécessaire les contrôles de libération lot par lot réalisés par les autorités règlementaires ; dans ce cadre, travailler, au niveau international, à l'élimination des tests sur animaux au profit de méthodes in vitro et prévoir une reconnaissance mutuelle entre les autorités règlementaires de leurs résultats.
- D'informer l'industrie le plus en amont possible des changements de recommandation vaccinale (calendrier et obligations) ;
- De rechercher une harmonisation des calendriers européens des vaccinations (obligatoires et recommandées).
- D'harmoniser le plus possible les conditionnements et les notices, pour faciliter la différenciation retardée.

### 3) Propositions de la mission sénatoriale

En juin 2018, à l'initiative de sénateurs du groupe « Les Indépendants – République et Territoires », le sénat a créé une mission d'information sénatoriale afin d'identifier les origines des tensions et ruptures d'approvisionnement ainsi que de formuler des propositions pour lutter contre ce phénomène. Leur rapport a été publié le 27 septembre 2018, il comprend un ensemble de trente propositions réparties en deux catégories.<sup>65</sup>

Le premier ensemble de treize propositions se focalise sur les moyens permettant de prévenir l'apparition de ruptures consécutives à des difficultés de production.

Le deuxième ensemble de dix-sept propositions se concentre lui sur la prévention des ruptures résultant de difficultés d'approvisionnement.<sup>18</sup>

#### a. Prévenir les pénuries résultant de difficultés de production

La prévention des pénuries dû à des difficultés de production implique de repenser les stratégies de production industrielle du médicament actuel en faisant ma promotion de système intégrant la prévention des ruptures de stock ainsi que la sauvegarde de notre indépendance sanitaire.

Cela implique de poser les jalons d'une stratégie commune à l'échelon européen via :

- Proposition n° 1 : L'adoption, sous l'égide de l'EMA, d'une définition de la notion de médicament essentiel ainsi que d'une liste de médicaments et substances pharmaceutiques actives stratégiques pour la sécurité sanitaire européenne.
- Proposition n° 2 : L'établissement au niveau européen d'une définition de la rupture d'approvisionnement ainsi qu'une grille standard d'évaluation du risque associé à une situation de tension ou de rupture.

Mais également en créant des conditions économiques favorable à la réimplantation d'une production pharmaceutique de proximité au travers de :

- Proposition n° 3 : L'expérimentation, sur une période de cinq ans, de la mise en place d'exonérations fiscales ciblées au bénéfice d'entreprises s'engageant sur des investissements pour l'implantation en France de sites de production de médicaments ou de substances pharmaceutiques actives essentielles pour la sécurité sanitaire européenne.
- Proposition n° 4 : L'expérimentation du versement par l'État et des régions d'aides à l'embauche les deux premières années suivant le démarrage d'un site de production de substances pharmaceutiques actives essentielles à la sécurité sanitaire européenne.
- Proposition n° 5 : La signature entre l'État, les entreprises pharmaceutiques et l'industrie chimique d'un accord-cadre tripartite visant à accompagner l'augmentation des capacités de production de médicaments et de substances pharmaceutiques actives essentielles en France et prévoyant des contreparties aux aides financières qui seront accordées.
- Proposition n° 6 : La mise en place un fonds de soutien au développement de la technologie du processus de fabrication en continu dans le secteur pharmaceutique.

Pour s'assurer de la bonne intégration de la prévention dans les nouveaux procédés, des contrôles européens commun des sites de production doivent être mis en place. Ces contrôles assureront la vérification des actions de prévention des pénuries via :

- Proposition n° 7 : L'intégration dans le référentiel des inspections de l'ANSM et de l'EMA, de l'évaluation de la soutenabilité des capacités de production et de leur adéquation à la demande projetée, avec publication de lettres d'avertissement en cas de vulnérabilité.

En complément de ces mesures, un programme public de production et de distribution de certains médicaments essentiels serait mis en place :

- Proposition n° 8 : Institution d'un programme public de production et distribution de quelques médicaments essentiels concernés par des arrêts de commercialisation, ou de médicaments « de niche » régulièrement exposés à des tensions d'approvisionnement, confié à la pharmacie centrale des armées et à l'agence générale des équipements et produits de santé.

Enfin il est indispensable que les autorités de santé intègrent les impératifs d'approvisionnement encadrant la commercialisation des médicaments. Cela permettra d'éviter le désengagement des laboratoires vis-à-vis de certains médicaments essentiels peu rémunérateurs , de mieux encadrer les appels d'offres hospitalier tout en renforçant les obligations éthique des laboratoires via :

- Proposition n° 9 : Le renforcement du rôle de l'ANSM quant à la prévention des arrêts de commercialisation des médicaments indispensables, notamment en lui ouvrant la possibilité, en cas de ruptures liées aux conditions financières de l'exploitation d'un produit indispensable, d'activer une procédure de renégociation du prix.
- Proposition n° 10 : La révision des objectifs et de la dimension des appels d'offres hospitaliers dans le but de sécuriser les approvisionnements et de préserver des solutions alternatives en cas de défaillance du titulaire du marché.
- Proposition n° 11 : L'encadrement des surfacturations opérées dans le cadre des procédures d'achat pour compte en fixant un seuil maximal pour les majorations de prix pratiquées dans ce cadre.

- Proposition n° 12 : La responsabilisation des industriels en rendant publique sur le site de l'ANSM, pour chaque entreprise pharmaceutique, l'historique des ruptures de ses médicaments.
- Proposition n° 13 : La publication des plans de gestion des pénuries (PGP) mis en œuvre par les industriels, ainsi que les sanctions adressées en cas de manquements dans la notification et la mise en œuvre de ces plans.

b. Prévenir et mieux gérer les pénuries résultant de difficultés d'approvisionnement

La prévention des pénuries résultant de difficultés d'approvisionnement implique la restauration de la confiance entre les différents acteurs de la chaîne de distribution. Dans ce but il est primordial d'assurer la diffusion de l'ensemble de l'information disponible via :

- Proposition n° 14 : La mise en place, sur le modèle du « DP-Ruptures », d'une plateforme d'information centralisée sur les situations de ruptures et de risques de rupture, renseignée par l'ANSM, les laboratoires, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens d'hôpital, et permettant notamment de disposer d'informations actualisées sur les origines des tensions et ruptures et les dates prévisionnelles de retour des produits.
- Proposition n° 15 : La mise en place, sous l'égide de l'ANSM, d'un moyen de communication à destination du grand public sur les indisponibilités de médicaments, par exemple sous la forme d'une application.

Ensuite il est indispensable de mieux détecter et évaluer les comportements spéculatifs responsable de la fuite de nos stocks vers nos voisins européens en :

- Proposition n° 16 : Confiant à l'ANSM le soin d'évaluer les modalités de la répartition de leurs stocks par les laboratoires entre les grossistes-répartiteurs, et sanctionner financièrement tous les industriels qui n'assureraient pas un approvisionnement approprié et continu du marché français en médicaments essentiels.

- Proposition n° 17 : Renforçant les contrôles par l'ANSM et les ARS des plannings d'exportations des grossistes-répartiteurs, notamment pour prévenir les comportements des « short liners » non-conformes aux obligations de service public des grossistes, et publier les sanctions des manquements constatés.
- Proposition n° 18 : En permettant à l'ANSM de consulter les données du futur répertoire français des numéros de série uniques des médicaments afin d'évaluer l'impact des exportations sur l'approvisionnement du marché français.
- Proposition n° 19 : En encourageant l'Autorité de la concurrence française et l'EMA à contrôler les pratiques spéculatives constatées dans la chaîne de distribution du médicament.

En tant qu'expert et que maillon incontournable du circuit du médicament, le pharmacien devrait bénéficier de capacités de réaction renforcé afin de mieux répondre aux ruptures, notamment en :

- Proposition n° 20 : Expérimentant la rétrocession de stocks entre officines uniquement pour des médicaments signalés en tension ou rupture entre officines, selon des modalités définies par l'ANSM en concertation avec les acteurs de la distribution et de la dispensation.
- Proposition n° 21 : Facilitant l'approvisionnement direct auprès des laboratoires et de leurs dépositaires en cas de tension sur des médicaments à très faibles volumes, selon des modalités définies par l'ANSM.
- Proposition n° 22 : Ouvrant aux pharmaciens la possibilité de proposer aux patients une substitution thérapeutique d'une spécialité en rupture.

Il est aussi possible d'économiser des doses thérapeutiques en encadrant et sécurisant la délivrance à l'unité de médicaments en situation de forte tension en :

- Proposition n° 23 : Officialisant, sous l'égide de l'ANSM, les bonnes pratiques destinées à encadrer la préparation des doses à administrer (PDA) par les pharmaciens et définir

les conditions dans lesquelles le déconditionnement de certaines spécialités peut permettre une meilleure gestion des tensions d'approvisionnement.

- Proposition n° 24 : Envisageant à titre exceptionnel, avec l'accord et sous le contrôle de l'ANSM, le déconditionnement secondaire par les dépositaires ou les grossistes-répartiteurs de certains médicaments exposés à un fort risque de rupture afin de mieux répartir les quantités de médicaments entre dispensateurs.

Enfin le renforcement de la coordination nationale et européenne dans la prévention et la gestion des tensions et ruptures d'approvisionnement s'avère essentiel afin d'harmoniser les pratiques. Cela nécessitera l'institution d'une cellule nationale de gestion des ruptures ainsi que la mise en place d'une stratégie européenne de prévention. Dans cette optique il faudra :

- Proposition n°25 : Créer une cellule nationale de gestion des ruptures d'approvisionnement, placée auprès du Premier ministre, chargée de définir une stratégie nationale pour la prévention et la résolution des causes des ruptures d'approvisionnement.
- Proposition n° 26 : Harmoniser au niveau européen le cadre réglementaire d'examen des demandes d'AMM et des modifications d'AMM afin de prioriser et d'accélérer l'examen des mesures susceptibles d'atténuer les conséquences d'une tension ou rupture d'approvisionnement.
- Proposition n° 27 : Harmoniser au niveau européen les règles d'étiquetage, la composition et la posologie des médicaments sur une spécialité exposée à des tensions d'approvisionnement, et généraliser l'accès dématérialisé aux notices d'utilisation dans toutes les langues de l'Union européenne.
- Proposition n° 28 : Systématiser la communication à l'EMA par chaque État membre des tensions ou ruptures d'approvisionnement concernant des médicaments reconnus comme essentiels au niveau européen et mettre en place une base de données européenne de tous les médicaments commercialisés sur le marché européen.

- Proposition n° 29 : Activer l'achat groupé de vaccins essentiels par les États membres et instituer un mécanisme similaire pour l'achat groupé de réserves de sécurité de médicaments destinés à des populations cibles restreintes.
- Proposition n° 30 : Introduire dans la législation européenne un statut spécifique pour certains médicaments anciens critiques, comprenant des mesures d'incitation au maintien de leur commercialisation sur le marché européen.

## VI. Action à mettre en place à l'officine

Aujourd'hui, malgré les outils réglementaires de lutte contre les ruptures et en attendant de mettre en place les pistes explorées pour y remédier, les équipes officinales doivent trouver des solutions au quotidien pour permettre aux patients d'avoir accès à leur traitement.

Cela passe par la mise en place de procédures permettant de prévoir, de simplifier et accélérer la gestion des ruptures en s'intégrant dans une démarche qualité.

### 1) Démarche qualité

La démarche qualité est un mode de gestion et de management qui s'appuie sur la participation de toute l'équipe officinale dans le but de sécuriser la dispensation et d'améliorer le service proposé au patient et fluidifier de manière continue l'organisation du travail.

Elle permet ainsi le développement au sein de l'officine d'une amélioration permanente des pratiques professionnelles et d'une organisation reproductible du travail limitant ainsi les pertes de temps.

Les exigences de mise en place du système qualité sont définies par la norme iso 9001 qui consiste à accroître la satisfaction du patient par une application efficace du système via la mise en œuvre de processus d'amélioration continue.<sup>66</sup>

La mise en place de procédures spécifiques à la gestion des ruptures d'approvisionnement au sein de l'officine va permettre d'homogénéiser les pratiques au sein de l'équipe et de garantir

leur reproductibilité afin d'être certain que tous les collaborateurs ont bien mis en œuvre toutes les actions nécessaires.

La gestion d'une rupture au sein de l'officine se décompose en plusieurs étapes :

#### a. Le recueil d'information

La première consiste à identifier les médicaments touchés par ces tensions et cela peut se réaliser via plusieurs canaux.

Les fournisseurs et l'ANSM peut informer les pharmacies d'une rupture à venir via les canaux de communications classiques (mail, fax, courrier) ou via des alertes sur le logiciel métier, il s'agit des « ruptures anticipées ». Elles entrent dans le cadre de l'obligation pour les titulaires d'AMM de MITM de déclarer les risques de ruptures au moins un an avant à l'ANSM.

Quand elle ne concerne pas des MITM, elles sont le plus souvent « constatées », c'est-à-dire que l'équipe officinale s'y trouve confrontée, sans informations préalables, en constatant que les commandes aux grossistes-répartiteurs ne sont pas honorées et que les stocks d'une certaine spécialité sont anormalement bas. Le grossiste-répartiteur génère ainsi des messages d'erreurs pour justifier de la non disponibilité d'un produit par ses services :

- Manque rayon : le grossiste est en attente de livraison du laboratoire ;
- Manque Fabricant (MF) : le laboratoire n'est pas en mesure de livrer le produit (production, acheminement, qualité etc...);
- Manque quota : la rupture est liée à la consommation du quota alloué mensuellement ou trimestriellement par le laboratoire au répartiteur ;
- Rupture : le grossiste ne dispose pas d'information sur la cause.

Ces réponses automatiques des grossistes nous permettent d'avoir une idée générale des causes de ces ruptures. Attention toutefois car ces messages générés automatiquement ne sont pas toujours exacts ; c'est pourquoi il convient de les vérifier auprès de leurs services.<sup>67</sup>

Une fois les spécialités identifiées, il convient de déterminer leur durer et donc d'obtenir des informations quant à leurs dates prévues de remise à disposition. Cette information peut être directement disponible sur le communiqué de rupture dans le cas de « ruptures anticipées ». Dans le cas contraire, il sera nécessaire de rechercher l'information sur le site de l'ANSM

regroupant les déclarations de ruptures des MITM ou bien en contactant directement le grossiste-répartiteur ou le laboratoire exploitant.

#### b. Traitement des informations

Une fois ces informations collectées il est nécessaire de les transmettre à tous les membres de l'équipe officinale via une messagerie interne ou un cahier de liaison.

Les produits concernés seront ainsi relancés en commande régulièrement chez les grossistes ce qui permettra d'obtenir le produit le plus rapidement possible dès la date de remise à disposition.

En revanche si le patient, du fait de sa pathologie, ne peut pas attendre jusque-là, l'équipe officinale dispose de plusieurs options :

- Soit chercher à s'approvisionner chez un confrère ;
- Soit se renseigner auprès du laboratoire exploitant si le dépannage en direct est possible et auquel cas à quelle quantité et sous quel délai ;
- Soit avoir recours à une alternative thérapeutique comme nous l'avons développé précédemment.

On peut citer comme exemple la rupture en vaccin contre l'hépatite B Engerix B20® et HBVAXPRO40®.

Dans un avis émis le 14 février 2017, le HCSP (Haut Conseil de Santé publique) a identifié les personnes dialysées ou présentant une insuffisance rénale chronique comme étant une population prioritaire pour cette vaccination.

Pour ces patients, les recommandations sont :

- D'administrer 4 doses de 40 µg (0, à 1 mois, à 2 mois et à 6 mois),
- De procéder à un contrôle annuel des anticorps anti-HBs,
- De revacciner lorsque le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur au seuil protecteur (10 mUI/mL).

Pour ce faire les pharmacies d'officine peuvent obtenir des doses d'Engerix B20® en commandant en direct au laboratoire exploitant GSK uniquement dans le cadre d'une vaccination chez le patient hémodialysé, le schéma vaccinal complet requérant huit doses d'Engerix B20®.<sup>68</sup>

Il s'agit d'un contingentement qualitatif des doses au cours duquel les dépannages des confrères sont suspendus et la dispensation est réservée aux patients prioritaires.

Quand les stocks contingentés seront épuisés, et si la rupture perdure, une stratégie de substitution thérapeutique sera alors mise en place.

Cette étape est importante car elle permet à l'équipe officinale d'explorer toutes les solutions pour répondre aux ruptures.

### c. Diffusion des informations relatives aux ruptures

Ainsi au sein de la pharmacie, la liste des médicaments en rupture ou en tension d'approvisionnement est actualisée et référence toutes les informations indispensables et connues à ce jour. Cette liste permet de répondre non seulement aux questions de l'équipe mais aussi des patients. Pour ce faire, elle doit comprendre :

- La date du message ;
- Le nom de l'émetteur ;
- La date d'information du médecin ;
- Les causes de la rupture si elles sont connues ;
- Les sources d'approvisionnement possible ou les alternatives de remplacement ;
- La date attendue de retour à la normale si elle est connue ;
- En cas de substitution, les informations et précautions d'emploi nécessaire.

### 2) Proposition personnelle de procédure de gestion des ruptures de stock

Pour ancrer cette démarche qualité dans la pratique, il est indispensable d'avoir recours à une procédure spécifique afin d'harmoniser les actions au sein de l'équipe quant-elle se retrouve confronté à cette problématique ainsi que garantir leur reproductibilité.

Dans ce but nous vous proposons un exemple de procédure de gestion d'une rupture de stock à mettre en place au sein d'une officine.

Titre : Procédure de gestion des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stocks des médicaments à usage humain en pharmacie de ville.

Objet : Cette procédure vise à établir les actions qui découlent de l'identification d'une tension d'approvisionnement d'un médicament à usage humain ou d'une rupture de stock.

Domaine d'application : Cette procédure s'applique dès la détection d'une tension d'approvisionnement d'un médicament à usage humain ou d'une rupture de stock quelle qu'en soit la forme.

Personnel concerné : Tous les membres de l'équipe officinale en charge de la dispensation ou de la gestion des commandes : pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs, personnel en charge des stocks.

Responsable : Le ou les pharmaciens sont responsables de la gestion du traitement de ces alertes.

Quand ? Dès la connaissance de l'information. On rappelle qu'une rupture de stock est définie par une incapacité pour la pharmacie de dispenser un médicament à usage humain à un patient dans un délai de 72h.

Comment ? Lors de la réception d'une notification faisant état d'une rupture de stock en cours ou à venir via des lettres d'information des laboratoires exploitants, de l'ANSM, ou de messages générés automatiquement lors des commandes par les grossistes-répartiteurs, l'équipe officinale fait parvenir l'information à la personne en charge de la gestion des commandes et des difficultés d'approvisionnement ou à son suppléant en son absence.

Cette personne aura pour rôle de recueillir les informations nécessaires au traitement de cette rupture :

- Spécialité concernée ;
- Laboratoire exploitant concerné ;
- Nature de la rupture (totale ou partielle) ;
- Cause de la rupture (si elle est disponible) ;
- Date de remise à disposition.

Établir un enregistrement de cette rupture dans un registre dédié accessible à tout le personnel ainsi qu'une notification de l'évènement via un cahier de liaison ou une messagerie interne afin de garantir la bonne transmission de l'information ainsi que sa traçabilité.

Chaque membre du personnel devra viser cette notification.

Le pharmacien responsable prend ainsi connaissance des informations contenues dans l'enregistrement et recherche une solution appropriée à la situation :

- Vérification des stocks disponibles ;
- Mise en application des mesures de contingentement si elles sont disponibles ;
- Contact auprès des grossistes-répartiteurs pour connaître les disponibilités de dépannage ;
- Contact auprès des laboratoires exploitant pour connaître les disponibilités de dépannage ;
- Dépannage auprès des confrères (vigirupture, appel) ;
- Recherche de solutions alternatives en concertation avec le médecin traitant ou spécialiste.

Enregistrement par le pharmacien responsable du résultat de ses recherches :

- Source d'approvisionnement alternatif
- Protocole de substitution

Où ?

Au sein de la pharmacie d'officine.

Contrôle à effectuer et traces à garder :

Registre d'enregistrement des ruptures de stocks archivées chronologiquement avec mise à jour quotidienne au rythme de l'évolution de la rupture (contingentement, arrêt, importation, alternative, etc...) jusqu'au retour à la normale de l'approvisionnement.

### 3) Gestion des stocks

Même s'il reste difficile pour le pharmacien d'avoir un réel impact sur la résolution d'une rupture de stock, l'Ordre des pharmaciens rappelle qu'il peut en limiter l'impact en<sup>17</sup> :

- Respectant les obligations de dispensation au détail
- Optimisant les quantités de médicaments délivrées en cas de rupture, en identifiant les patients prioritaires et en partageant les médicaments disponibles avec les autres pharmacies dans un esprit d'entraide ;
- Ne constituant pas un stock de précaution aggravant la rupture ;
- Se fournissant auprès de plusieurs fournisseurs/distributeur en gros.

#### 4) Gestion des alternatives thérapeutiques

Le pharmacien, en tant qu'expert du médicament, à un rôle majeur dans la recherche de solutions alternatives pour pallier une rupture de stock. Sa connaissance des médicaments, des spécialités disponibles sur le marché ainsi que son expérience quotidienne lui permettent, en association avec la littérature professionnelle disponible (Vidal, Dorosz, Recos, etc...), les recommandations des agences de santé (ANSM, HAS) et des sociétés savantes, de proposer, en concertation avec les prescripteurs, des alternatives thérapeutiques éclairées.

En effet le prescripteur est le seul à pouvoir valider la proposition que le pharmacien lui aura soumis afin de modifier le traitement d'un patient. Afin de gagner en rapidité et en pertinence, ils pourront également convenir d'un protocole à appliquer à tous les patients dans la même situation pendant la durée de la rupture, pour ne pas avoir à demander l'accord du prescripteur à chaque fois et ainsi économiser du temps pour le médecin et l'équipe officinale.

Le pharmacien ainsi que tous les autres professionnels de santé peuvent également compter sur les centres régionaux de pharmacovigilance pour répondre à toute question concernant les médicaments. Ces demandes de renseignement peuvent se faire par mail, fax, appel téléphonique ou sur le site internet du CRPV.<sup>69</sup>

## Conclusions

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments prennent de l'ampleur d'année en année et sont un problème quotidien dans l'exercice de la pharmacie d'officine, avec une multiplication par dix du nombre de ruptures entre 2014 et 2018 d'après l'ANSM.

Leurs causes sont multiples et peuvent survenir à tout moment d'un cycle du médicament qui est long et complexe.

Elles peuvent résulter de problèmes industriels liés à la mondialisation, qui a bousculé le circuit en délocalisant massivement les sites de productions de principes actifs, d'excipients voire même de produits finis, notamment vers l'Inde et la Chine, mais aussi d'une complexification des chaînes d'approvisionnement et des prévisions de vente de plus en plus difficiles sur un marché en très forte croissance tiré par les pays émergents. Il n'est pas rare d'avoir pour un principe actif un seul site de production au niveau mondial sur lequel des défauts de qualité, des accidents, des difficultés d'approvisionnement en matière première auront une conséquence mondiale. Les problèmes réglementaires font, pour leur part, peser sur les laboratoires exploitants des lourdeurs et lenteurs administratives ainsi qu'une augmentation des normes de BPF et un durcissement des contrôles nuisant à la flexibilité et aux capacités de réaction de ces derniers. Enfin le contexte économique a également un grand rôle avec des médicaments qui voient leur prix diminuer alors que les coûts de production augmentent ainsi qu'un différentiel de prix en défaveur de la France engendrant une fuite de nos stocks chez nos voisins.

Ces problèmes d'approvisionnement font peser sur les patients le risque d'une rupture de la continuité des soins et en corollaires une perte de chance dans de nombreux cas. Cela peut également conduire à l'exposition des patients à d'autres traitements responsables d'effets indésirables auxquels ils n'auraient pas dû être exposés.

Les premières avancées réglementaires majeures pour lutter contre ces problèmes, eurent lieu avec la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé en 2011 et avec son décret d'application en 2012. Il en a découlé la définition des ruptures d'approvisionnement, le renforcement des obligations de service public des grossistes-répartiteurs et de contraindre les établissements pharmaceutiques à assurer un approvisionnement approprié et continu de tous les grossistes-répartiteurs de manière à leur permettre de couvrir les besoins des patients en France.

La deuxième vague de mesures, avec la loi santé du 26 janvier 2016 et son décret d'application du 20 juillet 2016, ont apporté la définition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ainsi que l'obligation pour les titulaires d'AMM de mettre en place des plans de gestion des pénuries pour les MITM répondant à des critères particuliers. Cela a permis la mise en place

de stocks de sécurité, de procédures de contingentement des MITM ainsi qu'un circuit de distribution exceptionnel de dépannage d'urgence.

L'Ordre des pharmaciens a apporté de son côté un outil de signalement des ruptures par l'intermédiaire du DP rupture pour fluidifier le flux d'informations entre les différents acteurs. La France dispose ainsi déjà d'un important dispositif réglementaire dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Toutefois son efficacité reste difficile à évaluer notamment en ce qui concerne les PGP qui ne sont exigibles que depuis janvier 2017. Ensuite leur action se limite au circuit de distribution et à la bonne attribution des stocks existants ce qui implique que si la rupture a lieu en amont, au niveau de la fabrication, elle n'aura aucun impact.

C'est pourquoi il reste essentiel que les pouvoirs publics et les acteurs de la chaîne du médicament continuent à réfléchir ensemble à des solutions sur le long terme permettant d'agir efficacement, en particulier, contre les ruptures liées à l'outil de production.

Suite aux nombreuses ruptures de corticoïdes injectables et oraux depuis le mois de mai 2019, comme pour les ruptures d'antirétroviraux en leur temps, le gouvernement et le ministère de la santé ont pris conscience de l'ampleur du problème. La ministre de la santé Agnès Buzyn a ainsi annoncé la présentation fin juin 2019 d'un plan d'action « concret, opérationnel, nourri par les propositions des acteurs et des rapports, ainsi que par les propositions des associations de malades ».<sup>70</sup>

Ce plan devrait s'articuler autour de trois principaux axes qui sont :

- La transparence et l'information du public et des professionnels de santé ;
- La lutte contre les pénuries des médicaments par des actions tout le long du circuit de production du médicament ;
- Le renforcement de la coordination au niveau national et européen.

Il faudra suivre de près les mesures qui seront annoncées dans les prochaines semaines et évaluer si, en association avec les dispositifs existant, elles permettront une diminution significative du nombre de ruptures d'approvisionnement et surtout une atténuation de leur impact pour les patients.

## Bibliographie

1. *Code de la santé publique - Article L5124-1. Code de la santé publique* **L5124-1**,
2. *Code de la santé publique - Article R5124-2. Code de la santé publique* **R5124-2**,
3. *Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique* **L5121-5**,
4. *Code de la santé publique - Article R5124-2. Code de la santé publique* **R5124-2**,
5. ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0). (Accessed: 25th April 2019)
6. Rapport d'activité de l'ANSM 2017.
7. Leem. Comment les médicaments sont-ils fabriqués ? Available at: <https://www.leem.org/comment-les-medicaments-sont-ils-fabriques>. (Accessed: 30th May 2019)
8. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001.
9. Les intermédiaires de la distribution du médicament en ville, 2018, Autorité de la concurrence.
10. Chambre syndical de la répartition. Le marché de la répartition. Available at: <http://www.csrp.fr/le-marche>. (Accessed: 19th May 2019)
11. Ordre National des Pharmaciens. Nombre d'officines - Le pharmacien -. Available at: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines>. (Accessed: 1st May 2019)
12. Leem. Comment s'organise la distribution des médicaments ? Available at: <https://www.leem.org/comment-sorganise-la-distribution-des-medicaments>. (Accessed: 1st May 2019)
13. *Code de la santé publique - Article R5124-59. Code de la santé publique* **R5124-59**,
14. DICOM\_Lisa.C & DICOM\_Lisa.C. Le circuit de distribution du médicament en France. *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2019). Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>. (Accessed: 25th April 2019)
15. *Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique* **R4235-48**,
16. Leem. Pharmacovigilance. Available at: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>. (Accessed: 1st May 2019)
17. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciennes, Ruptures d'approvisionnement de

médicaments 2015, Ordre national des pharmaciens.

18. Rapport d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins 2018, Sénat, Y Daudigny & J-P Decool.
19. Ordre National des Pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique -. Available at: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>. (Accessed: 13th May 2019)
20. *Code de la santé publique - Article R5124-49-1. Code de la santé publique **R5124-49-1**,*
21. Recommandations « Médicaments : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement », 2013, Académie nationale de pharmacie.
22. Rapport sur l'indisponibilité des médicaments 2018, Académie nationale de pharmacie.
23. *Code de la santé publique - Article L5124-6. Code de la santé publique **L5124-6**,*
24. Penurie de médicament: le plan d'action du Leem, Leem.
25. 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. Available at: <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>. (Accessed: 19th June 2019)
26. IPSOS. Observatoire Sociétal du Médicament 2018 - IPSOS pour le Leem, 8ème édition. Available at: <https://www.leem.org/publication/observatoire-societal-du-medicament-2018-ipsos-pour-le-leem-8eme-edition>. (Accessed: 15th May 2019)
27. ANSM. Le répertoire des génériques. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5). (Accessed: 16th May 2019)
28. Bioéquivalence des médicaments génériques. *AFMPS* (2016). Available at: [https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite\\_efficacite\\_bioequivalence](https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence). (Accessed: 11th May 2019)
29. *Code de la santé publique - Article L5111-4. Code de la santé publique **L5111-4**,*
30. *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.*
31. ANSM. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>. (Accessed: 3rd June 2019)

32. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 (2016).
33. Code de la santé publique - Article R5124-49-5. Code de la santé publique **R5124-49-5**,
34. Observatoire sociétal du médicament 2015, Ipsos.
35. McLaughlin, M. *et al.* Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J. Manag. Care Pharm. JMCP* **19**, 783–788 (2013).
36. ANSM. Qu'est ce qu'un médicament générique? Available at: <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/%28offset%29/0>. (Accessed: 3rd June 2019)
37. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique **L5121-1**,
38. Code de la santé publique - Article R5121-1. Code de la santé publique **R5121-1**,
39. ANSM. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0). (Accessed: 16th May 2019)
40. Célestène 0,05% solution buvable en gouttes et ses génériques : recommandations pour faire face à d'importantes difficultés d'approvisionnement - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://ansm.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>. (Accessed: 16th May 2019)
41. AFPA. Par quoi remplacer le Celestene® ? - AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Available at: <https://afpa.org/2018/11/04/quoi-remplacer-celestene/>. (Accessed: 16th May 2019)
42. ANSM. Distribution et importations parallèles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Distribution-et-importations-paralleles/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Distribution-et-importations-paralleles/(offset)/2). (Accessed: 8th June 2019)
43. Autorisations - Importation parallèle - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-Importation-parallele>. (Accessed: 8th June 2019)
44. ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? Available at: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce->

qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0. (Accessed: 26th May 2019)

45. ANSM. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0). (Accessed: 26th May 2019)

46. *Code de la santé publique - Article R5121-76-1. Code de la santé publique R5121-76-1,*

47. ANSM. Epoprostenol Panpharma - Différents dosages, poudre et solvant pour solution injectable - Extension de la durée de conservation à titre exceptionnel pour certains lots - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Epoprostenol-Panpharma-Differents-dosages-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-Extension-de-la-duree-de-conservation-a-titre-exceptionnel-pour-certains-lots-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. (Accessed: 9th June 2019)

48. OMS. OMS | 10 faits sur la vaccination. *WHO* Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/fr/>. (Accessed: 17th May 2019)

49. ANSM. L'ANSM et les vaccins. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0#vac](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0#vac). (Accessed: 9th June 2019)

50. Faire de la France la référence européenne de la politique vaccinale, 2018, Leem.

51. Delphine, C. Haute Autorité de santé. 15 (2017).

52. Les Echos. Vaccins : Sanofi et Merck MSD divorcent à l'amiable. Available at: <https://www.lesechos.fr/2016/03/vaccins-sanofi-et-merck-msd-divorcent-a-lamiable-203324>. (Accessed: 9th June 2019)

53. Prescrire. En bref pneumovax. *Prescrire* tome 37, 824 (2017).

54. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004.

55. *LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 (2004).*

56. *LOI n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur. 2007-294 (2007).*

57. *Code de la santé publique - Article L5124-17-1. Code de la santé publique L5124-17-1,*

58. *Code de la santé publique - Article L5124-17-2. Code de la santé publique L5124-17-2,*

59. *Code de la santé publique - Article L5421-8. Code de la santé publique* **L5421-8**,
60. *Code de la santé publique - Article R5124-48-1. Code de la santé publique* **R5124-48-1**,
61. *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41* (2016).
62. Vigirupture. Vigirupture – Ne cherchez plus, trouvez. Available at: <https://www.vigirupture.fr/>. (Accessed: 5th June 2019)
63. Les Entreprises du Médicament - Qui sommes-nous? Available at: <https://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-qui-sommes-nous>. (Accessed: 27th May 2019)
64. Académie Nationale de Pharmacie - Présentation. Available at: [https://www.acadpharm.org/qui\\_sommes\\_nous/presentation.php](https://www.acadpharm.org/qui_sommes_nous/presentation.php). (Accessed: 28th May 2019)
65. Sénat. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins. Available at: [http://www.senat.fr/commission/missions/penurie\\_de\\_medicaments\\_et\\_de\\_vaccins/index.htm](http://www.senat.fr/commission/missions/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins/index.htm) l. (Accessed: 10th June 2019)
66. Sécurité à l'officine adopter la démarche qualité, 2016, ARS.
67. Le Moniteur des pharmacies. Gérer les ruptures d'approvisionnement - Le Moniteur des Pharmacies n° 2990 du 29/06/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. *Le Moniteur des pharmacie.fr* Available at: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2990/gerer-les-ruptures-d-approvisionnement.html>. (Accessed: 10th June 2019)
68. Avis relatif aux tensions d'approvisionnement de vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B. 19 (2017).
69. CHU toulouse. Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament, Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Available at: <https://www.chu-toulouse.fr/-pharmacovigilance-et-informations-sur-le->. (Accessed: 5th June 2019)
70. Le Moniteur des pharmacies. Pénurie de médicaments : un plan d'action « ambitieux » d'ici fin juin - 31/05/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. *Le Moniteur des pharmacie.fr* Available at: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/penurie-de-medicaments-un-plan-d-action-ambitieux-d-ici-fin-juin.html>. (Accessed: 5th June 2019)

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES NOURRISSONS traités par un vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant (M-M-RVAXPRO - PRIORIX)**

dans les cas suivants :

- Vaccination en post exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole (dans les 72 heures) ;
- Vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité.

JUILLET 2018 – VERSION 1

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

143-147 Bd Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex

Tél : 33 (0)1 55 87 35 13

E-mail : [rtu@ansm.sante.fr](mailto:rtu@ansm.sante.fr)

**Laboratoire GlaxoSmithKline**

23 rue François Jacob  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel : 33 (0)1 39 17 84 44  
Fax : 33 (0)1 53 01 32 02

**MSD Vaccins**

162 avenue Jean Jaurès  
CS 50712  
69367 Lyon Cedex 07  
Tel : 33 (0)1 80 46 40 40  
Fax : 33 (0)4 37 28 44 01

## 1 Les recommandations temporaires d'utilisation

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament concerné est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU).

## 2 Les spécialités M-M-RVAXPRO - PRIORIX

M-M-RVAXPRO et PRIORIX sont les deux vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (R.O.R.) disponibles en France. Ils sont indiqués dans la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois et peuvent être administrés aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances.

Dans le cadre de leur AMM :

- M-M-RVAXPRO est soumis à prescription médicale (liste I),
- PRIORIX est soumis à prescription médicale facultative.

Les indications précises des spécialités concernées ((M-M-RVAXPRO et PRIORIX) dans le cadre de leur AMM sont consultables sur la base publique des médicaments (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

## 3 Indications et conditions d'utilisation des vaccins M-M-RVAXPRO - PRIORIX dans le cadre de la RTU

### 3.1 Contexte de la RTU

Dans le contexte d'arrêt de la commercialisation du vaccin ROUVAX par le laboratoire Sanofi Pasteur, vaccin rougeoleux monovalent qui était le seul à disposer d'une AMM dans la prévention de la rougeole chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois, et suite à la saisine par la Direction Générale de la Santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé en mars 2018 les recommandations vaccinales pour les nourrissons avant l'âge de 12 mois (Annexe III), préconisant l'usage des vaccins trivalents ROR, notamment en cas de :

- prophylaxie post-exposition (dans les 72h suivant le contact présumé) ;
- voyage en zone d'endémie.

**Dans ces 2 situations, la HAS recommande que les nourrissons à partir de 6 mois reçoivent un vaccin trivalent ROR.**

Les vaccins trivalents ROR M-M-RVAXPRO et PRIORIX étant indiqués à partir de 9 mois, la vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois n'est pas conforme aux AMM.

L'ANSM a par conséquent élaboré, en concertation avec les laboratoires MSD Vaccins et GlaxoSmithKline, une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de M-M-RVAXPRO et PRIORIX, dans le cadre des recommandations officielles, pour la vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole ou devant voyager dans une zone de forte endémicité.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité des vaccins M-M-RVAXPRO et PRIORIX (cf. argumentaire, Annexe III).

### 3.2 Spécialités concernées par la RTU : M-M-RVAXPRO et PRIORIX

#### Indications de la RTU :

- **Vaccination en post exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole (dans les 72 heures) ;**
- **Vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité.**

#### Posologie :

**Une dose de vaccin trivalent ROR, suivie des** deux doses de vaccin trivalent ROR prévues par le calendrier vaccinal en vigueur (une dose à partir de 12 mois et une dose entre 16 et 18 mois) en respectant un intervalle minimal de un mois entre les doses.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant M-M-RVAXPRO ou PRIORIX dans le cadre de la RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

#### Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, M-M-RVAXPRO et PRIORIX sont soumis à prescription médicale.

### 4 Recommandations vaccinales chez les nourrissons de 6 à 8 mois

#### Recommandations autour d'un cas de rougeole (d'après le calendrier vaccinal et l'instruction en vigueur) :

**Dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole**, une vaccination préventive pour les personnes potentiellement réceptives exposées à un cas de rougeole est recommandée. Elle s'adresse aux personnes âgées de 6 mois et plus, non ou insuffisamment vaccinées ou de statut vaccinal inconnu, sans antécédent de rougeole, ayant été en contact avec un cas.

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois recevront une dose de vaccin trivalent (hors AMM entre 6 et 8 mois révolus) dans les 72 heures suivant le contact présumé. Ils recevront par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal : 1ère dose à l'âge de 12 mois, 2ème dose entre 16 et 18 mois.

**L'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie.** La confirmation biologique du cas index doit être apportée en urgence mais la nécessité d'attendre le résultat est examinée au cas par cas si le délai nécessaire à cette confirmation est susceptible de compromettre la mise en œuvre de la vaccination,

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois révolus **non vaccinés** en post-exposition dans les 72 heures après un contact, quel que soit le statut de leur mère vis-à-vis de la rougeole, devront recevoir une prophylaxie par **immunoglobulines polyvalentes** jusqu'à 6 jours après le contage (Avis du HCSP 23 avril 2018). La vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois avec un vaccin trivalent contenant la valence rougeole requiert le recours à une RTU.

#### Recommandations en situation de cas groupés de rougeole (d'après le calendrier vaccinal et l'instruction en vigueur) :

**En situation de cas groupés**, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

De la même manière, l'administration d'une dose de vaccin aux nourrissons de 6 à 11 mois, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas, peut éviter la survenue de la maladie.

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois révolus non vaccinés en post-exposition dans les 72 heures après un contact, quel que soit le statut de leur mère vis-à-vis de la rougeole, devront recevoir une prophylaxie par immunoglobulines polyvalentes jusqu'à 6 jours après le contage (Avis du HCSP 23 avril 2018). La vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois avec un vaccin trivalent contenant la valence rougeole requiert le recours à une RTU.

**Voyage en zone d'endémie (recommandation HAS mars 2018 ; BEH mai 2018) :**

Dès 6 mois, les nourrissons devant voyager dans une zone de forte endémicité peuvent être vaccinés avec une dose de vaccin trivalent (cf. <http://www.vaccination-info-service.fr> ou <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays/>).

Ils devront recevoir par la suite deux doses de vaccin trivalent, suivant les recommandations du calendrier vaccinal : 1<sup>ère</sup> dose à l'âge de 12 mois, 2<sup>ème</sup> dose entre 16 et 18 mois.



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 pneumologues, aux cardiologues, aux sociétés prestataires de soins infirmiers à domicile (Vital'Aire et Agiradom), aux centres de dialyses.*

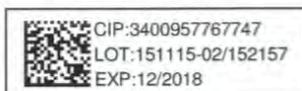
Madame, Monsieur,

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 du produit reste la même.

Ainsi, certaines des boîtes d'Epoprostenol Panpharma qui seront distribuées à partir de 03 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

 CIP:3400957767976  
LOT:151116-02/152157  
EXP:11/2018

Prendre en compte exclusivement la date d'expiration figurant sur cette boîte

Pour les boîtes ne portant pas cette contre-étiquette leur 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](mailto: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](http://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](mailto:erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr)).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de notre considération distinguée.

TK Nguyen  
Pharmacien Responsable

Page 2 sur 2

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto: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](mailto: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

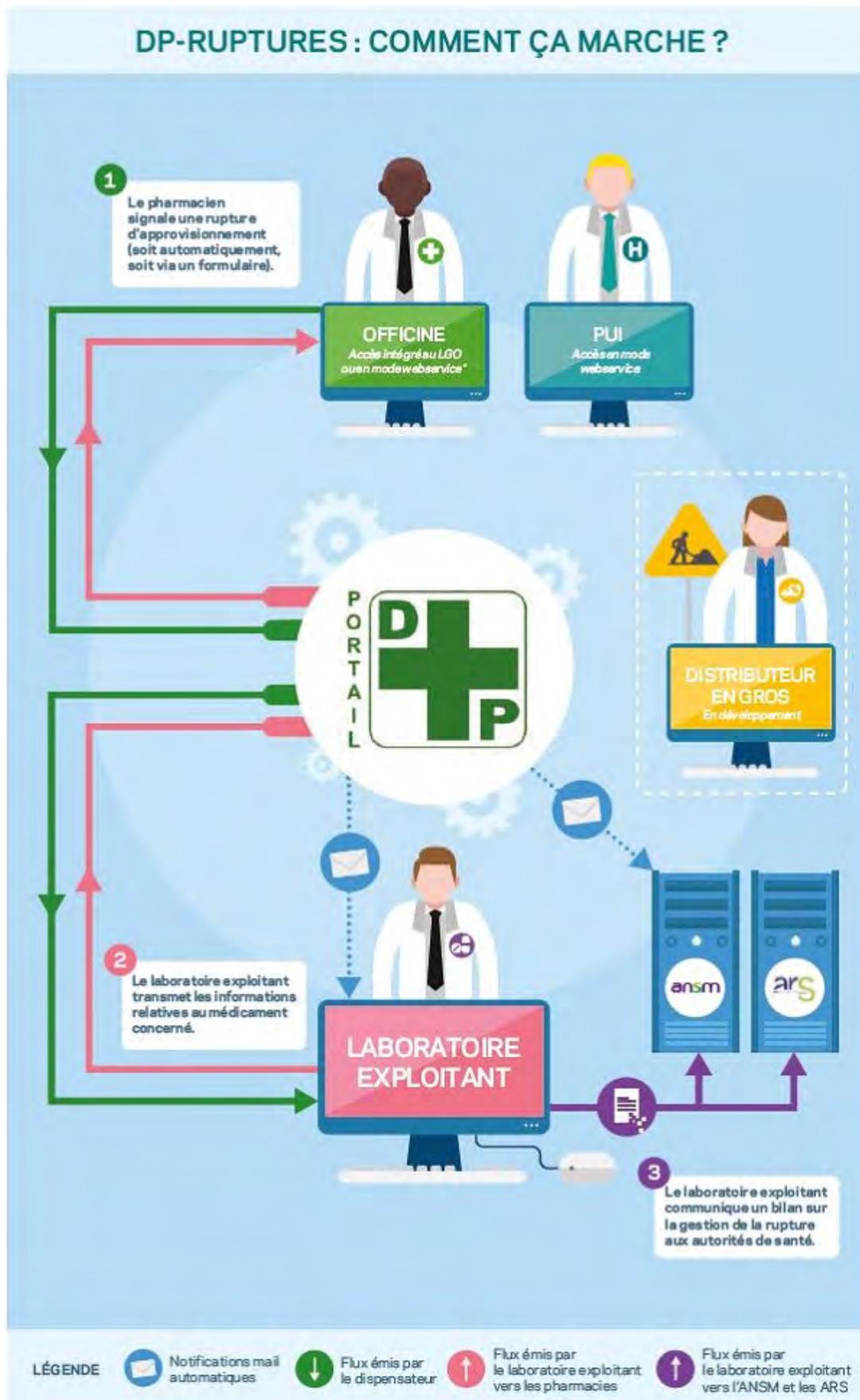
	<b>DEMANDE DE MODIFICATION D'AMM TYPE II</b> <b>DONNEES NON-CLINIQUES / CLINIQUES / PV</b> Documentation à fournir
---	--

**Exemples de demandes :**

- Ajout d'indication
- Extension d'indication
- Nouvelles modalités d'administration, posologie
- Nouvelles données pharmacologiques
- Nouvelles données de sécurité non clinique ou clinique pouvant conduire à renforcer ou alléger la sécurité d'emploi
- Restriction d'indication
- Nouvelles modalités d'administration en raison de sécurité d'emploi
- Elargissement des conditions de prescription et de délivrance
- Restriction des conditions de prescription et de délivrance en raison de sécurité d'emploi

DOCUMENTS A FOURNIR	Impact sur les rubriques du RCP	Emplacement dans le dossier
1. <b>Proposition d'annexes de l'AMM</b> en mode suivi des modifications (par rapport à la version approuvée en vigueur)		Module 1
2. <b>Résumé avec analyse critique</b> des données non cliniques / cliniques / de sécurité et bibliographiques (rapport d'expert critique)		Module 2.4 et/ou 2.5
<b>3. Données à l'appui de la ou des modifications proposée(s)</b> → Uniquement basées sur un <b>dossier bibliographique</b> : <b>Obligatoire pour l'évaluation</b> – Préciser la méthode de recherche documentaire et les critères de sélection des articles à l'origine des résultats bibliographiques, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ les bases de données consultées</li> <li>✓ la période définie pour la recherche</li> <li>✓ l'intégralité de la stratégie de recherche (mots-clés utilisés, types de documents recherchés dans les banques de données, langues retenues...)</li> <li>✓ l'exhaustivité des articles et les raisons d'exclusion de chaque article non retenu</li> </ul> – fournir l'intégralité des articles retenus <b>Optionnel</b> – Tableaux résumés des études citées dans les articles fournis avec les informations suivantes pour chaque étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etude, Phase</li> <li>✓ Design d'étude</li> <li>✓ Population</li> <li>✓ Paramètres d'efficacité et sécurité</li> <li>✓ Dose, voie d'administration, posologie, durée d'administration</li> </ul> → Basées sur des <b>rapports d'études non cliniques</b> : Cf. ICH Topic M 4 S : Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety (CPMP/ICH/2887/99 - Safety)  → Basées sur des <b>rapports d'études cliniques</b> : Cf. ICH Topic M 4 E : Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy (CPMP/ICH/2887/99 – Efficacy)		Module 4 et/ou 5
→ <b>Données spécifiques :</b> 3.1 <i>Données à l'appui de la ou des modifications proposée(s) orientées « sécurité » :</i> <b>Obligatoire pour l'évaluation</b> – données issues de la commercialisation :	4.3, 4.4, 4.7, 4.8, 4.9	Module 5

DOCUMENTS A FOURNIR	Impact sur les rubriques du RCP	Emplacement dans le dossier
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ période couverte</li> <li>▪ critères de recherche MedDRA, résultats et conclusion</li> <li>▪ chiffres de ventes (au minimum le nombre d'unités vendues pendant la période considérée)</li> <li>▪ estimation du nombre de patients exposés en France et dans le monde</li> <li>– en annexe :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liste en ligne (Line-listing) des cas graves et non graves concernant la demande (liste au format ICH E2C (PSUR))</li> <li>▪ fiche CIOMS pour les cas graves</li> </ul> </li> <li><b>Optionnel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– RCP du produit dans les différents pays de l'UE (le cas échéant)</li> <li>– toute autre donnée pertinente (exemple : rapport européen, CCDS si alignement)</li> </ul> </li> </ul>		
<p>3.2 <i>Données à l'appui de la ou des modifications proposée(s) orientées «<b>grossesse – allaitement</b>» :</i>  <b>Obligatoire pour l'évaluation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une analyse complète des données de sécurité cumulées réalisée conformément aux recommandations des lignes directrices ci-dessous mentionnées, notamment :           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ en distinguant les cas prospectifs des cas rétrospectifs, les périodes d'exposition (cf. Annexe 3 du « Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data »),</li> <li>▪ en tenant compte des facteurs de risque (maternel, co-suspect(s)...) )</li> </ul> </li> </ul> <p>Documents de reference:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation : from data to labeling</i></li> <li>▪ <i>Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorization data (EMA/CHMP/313666/2005)</i></li> </ul>	4.6 et/ou 5.3	Module 4 et 5
<p>3.3 <i>Données à l'appui de la ou des modifications proposée(s) orientées «<b>erreurs médicamenteuses</b>» :</i>  <b>Obligatoire pour l'évaluation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une analyse du risque sur les données cumulées,</li> <li>– une analyse des erreurs en fonction de leur étape de survenue, nature et cause,</li> <li>– le détail des erreurs avec effet (dont effets graves dont décès).</li> </ul>		Module 5



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Date Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

## LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS EN OFFICINE : ANALYSE ET PERSPECTIVES

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments constituent, dans tous les pays et depuis plusieurs années, un problème majeur. En France, le phénomène ne fait que s'amplifier, avec une multiplication par dix des signalements entre 2014 et 2018. Ces ruptures dépendent de nombreux acteurs et résultent de multiples facteurs liés aux différentes étapes du cycle de vie du médicament. Elles menacent de plus en plus la qualité de la prise en charge des malades. Les mesures prises par les pouvoirs publics au cours de ces dernières années s'avèrent encore très insuffisantes, si bien que tous les acteurs du secteur se mobilisent et tentent d'apporter des solutions pragmatiques à tous les niveaux du circuit.

---

### DRUG SUPPLY DISRUPTIONS IN PHARMACIES : ANALYSIS AND PERSPECTIVES

Drug supply disruptions are, in many countries, and from a couple of years now, a major issue. In France, this phenomenon keeps getting stronger with a ten times increase of reports between 2014 and 2018. These disruptions depend over many players and resulting of many factors related to every steps along the drug life cycle. They become more and more threatening to the quality of care for the patients. The measures taken by the government in recent years turned out to be insufficient, so that all the sector players are mobilising by attempting to provide action-oriented solutions at every levels of the circuit.

---

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

---

MOTS-CLES : Rupture, approvisionnement, médicament, pharmacie, France, thèse, stock

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, 35 chemin des Maraîchers 31062  
Toulouse cedex 9, France

---

DIRECTEUR DE THESE : Pr Florence TABOULET