

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 05/07/2021
Par Mme MENETEAU Claire**

**FACE AUX ENJEUX DES RUPTURES DES MEDICAMENTS,
EXISTE-T-IL DES SOLUTIONS EFFICACES ?**

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse :

Mme PERROY Anne-Catherine
Docteur en pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Assesseur :

Mr SERGHERAERT Éric
Docteur en pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Membre extérieur :

Mme BONNART Charlotte
Docteur en pharmacie
Chef de projet – Responsable Pharmaceutique, Bayer Healthcare SAS Loos



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Madame PERROY, présidente et directrice de thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de me faire l'honneur de la présider. Merci de m'avoir accompagnée dans l'élaboration de celle-ci, merci pour tous vos conseils, vos suggestions, votre disponibilité et votre réactivité. Merci infiniment de m'avoir fait découvrir le monde des affaires réglementaires au travers de vos cours et de m'avoir transmis votre passion pour ce domaine.

A Madame BONNART et Monsieur SERGHERAERT, membre du jury

Merci d'avoir accepté de vous joindre au jury.

Monsieur Sergheraert, merci pour votre bienveillance pendant toute l'année du Master. Madame Bonnart, lors de mon stage de 5^{ième} année, tu m'as donné de nombreuses missions très intéressantes dont celle sur les ruptures de médicaments qui m'a donné l'envie d'en faire le sujet de ma thèse, un grand merci.

A la faculté de pharmacie de Lille,

Merci aux professeurs de la faculté pour la qualité des enseignements. Merci à mes professeurs du Master 2, Madame Perroy, Monsieur Sergheraert, Monsieur Dhanani, Monsieur Huges, pour la richesse de vos cours et de ceux des intervenants, pour votre gentillesse et pour la gestion du master dans un contexte sanitaire difficile.

A Madame Delacourt,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe lors de mon stage de 5^{ième} année. Ce stage m'a permis de découvrir les nombreuses activités du département affaires réglementaires et n'a fait que confirmer ma volonté de travailler dans ce domaine.

A Mme Garreau et son équipe,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre entreprise pour mon stage de 6^{ième} année. A l'instant où j'écris ma thèse ce stage ne fait que débuter mais j'ai déjà beaucoup de missions qui me permettent de mettre en application tout ce que j'ai appris pendant mon master. Merci également à Raphaël Chauvin de m'avoir conseillée sur la partie mise en pratique au sein d'un site exploitant et de l'avoir relue.

A mes parents, mes frères et Charles,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études de pharmacie, surtout lors de la Première Année Commune aux Études de Santé (PACES) lors de laquelle vous avez géré toute l'intendance et lors de laquelle vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de croire en ma réussite. Merci pour votre présence, vos conseils, votre amour.

A l'ensemble de ma famille,

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études. Une pensée plus particulière à mon grand-père paternel et ma grand-mère maternelle qui ne sont plus parmi nous mais qui doivent être sûrement très fiers de moi. Une pensée également à notre Cookies, notre chien qui n'est plus là mais dont sa présence a rendu mes longues journées de révision plus joyeuses pendant presque toutes mes études.

A tous mes amis,

A mes amis du Master, à mes amis rencontrés sur les bancs de la faculté, à tous mes amis de plus longues dates. Merci pour votre amitié, votre soutien, tous ces moments inoubliables de fou-rires.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
TABLE DES MATIERES	13
ABRÉVIATIONS.....	16
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE I : États des lieux de la situation actuelle des ruptures de médicaments.....	21
1. Définitions	21
1.1 Rupture d’approvisionnement.....	22
1.2 Rupture de stock.....	23
1.3 Rupture dans la chaîne de distribution du médicament.....	23
2. Un sondage européen pour illustrer la perception des ruptures par les professionnels de santé et les patients	23
3. Chiffres clés en France	28
3.1 Nombre de signalements	28
3.2 Durée moyenne des ruptures.....	30
3.3 Classes thérapeutiques les plus touchées	30
3.4 Les ruptures au sein des pharmacies d’officine et des PUI	31
4. Causes des ruptures de médicaments en France	32
4.1 Difficultés liées à la production	32
4.1.1 Défauts des outils de production.....	32
4.1.2 Manque de manières premières / article de conditionnement	33
4.1.3 Défaut de qualité.....	33
4.2 L’augmentation du volume de vente	34
4.3 Mondialisation de la fabrication.....	35
4.4 Contexte réglementaire et économique	36
5. Conséquences et enjeux sur la santé publique.....	38
5.1 Impact sur la santé des patients - enjeux de santé publique	38
5.2 Impact financier	40
5.3 Impact sur la confiance des patients envers les professionnels de santé et l’industrie pharmaceutique	43
Partie II : Évolution des dispositifs mis en place pour améliorer la gestion des ruptures en France.....	47
1. Tension d’approvisionnement du Lévothyrox[®] de 2013 – Exemple de gestion d’une rupture en France	47
2. Les premières mesures : Décret 2012 / Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique	48
2.1 Les obligations de l’exploitant.....	48
2.2 Les obligations des grossistes-répartiteurs	49
2.3 Les obligations des pharmaciens.....	50
2.4 L’ANSM.....	50

3. Un nouvel outil : le DP-rupture	50
3.1 But du DP-rupture	51
3.2 Mise en place du DP-rupture.....	51
3.3 Fonctionnement du DP-rupture	52
3.3.1 L'interface signalement	54
3.3.2 L'interface exploitant.....	54
3.4 Les dernières évolutions du DP-rupture.....	54
4. De nouvelles obligations via les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur et Plan de Gestion de Pénurie	56
4.1 Définition des termes	57
4.2 Zoom sur le PGP	57
4.3 Nouvelles obligations	59
4.3.1 L'exploitant	59
4.3.2 Le grossiste-répartiteur	60
4.3.3 L'ANSM	61
5. Le plan d'action du LEEM, source d'inspiration pour la feuille de route 2019-2022	61
5.1 Les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS)	62
5.2 Améliorer la communication au sein de la chaîne de distribution du médicament pour améliorer la gestion des ruptures ou tensions d'approvisionnement.....	64
5.3 Stratégie nationale et européenne	65
5.4 Autres actions proposées par la feuille de route 2019-2022	65
5.4.1 Médicaments à fort risque de pénuries	66
5.4.2 Renforcer le rôle de l'ANSM	66
6. Loi de financement de la sécurité sociale 2020	67
6.1 MITM	67
6.2 Constitution d'un stock de sécurité.....	68
6.3 Obligation d'approvisionnement d'une solution alternative	69
6.4 Renforcement des sanctions financières	70
7. Des nouveautés prévues en 2021	71
7.1 Lignes directrices de l'ANSM sur les PGP	71
7.2 Portail dématérialisé de déclaration des ruptures	71
7.3 Plateforme de gestion mutualisée des données de stock.....	72
<i>Partie III : Analyse des dispositifs en place en France et comparaison avec la gestion des ruptures en Europe et à l'international.....</i>	<i>75</i>
1. Analyse des dispositifs en place en France et solution prometteuse	75
1.1 Analyse de la situation et premiers résultats des dispositifs en place	75
1.1.1 La situation de pandémie n'a fait qu'aggraver la situation	75
1.1.2 Des résultats encourageants sur le DP-rupture.....	77
1.2 Mise en pratique et discussion de la faisabilité des dispositifs au sein de l'industrie pharmaceutique	78
1.2.1 Mise en pratique des dispositifs au sein d'un exploitant	78
1.2.2 Discussion sur la faisabilité de certaines obligations.....	82
1.3 Une solution prometteuse : l'intelligence artificielle	83
1.3.1 Définition	84
1.3.2 L'intelligence artificielle aux services de la lutte contre les ruptures de médicaments	84
1.3.3 Un exemple prometteur dans le monde	85
2- Gestion des ruptures de médicaments en Europe.....	87
2.1 Les dispositifs en place en Europe pour faire face aux ruptures	87
2.1.1 Groupe de travail.....	87

2.1.2 Amélioration du partage d'informations.....	88
2.1.3 Recommandations pour les titulaires d'AMM.....	89
2.1.4 Recommandations pour les autorités compétentes	90
2.1.5 Le nouveau programme pour la santé.....	92
2.2 La volonté de l'Europe.....	93
2.2.1 Renforcer la souveraineté européenne et diminuer la dépendance envers les pays tiers	93
2.2.2 Renforcer la coordination	94
3-Gestion des ruptures de médicaments dans le monde.....	96
3.1 La FDA fortement impliquée dans la gestion des ruptures de médicaments	96
3.1.1 Le plan stratégique de la FDA	97
3.1.2 Bilan du plan stratégique de la FDA et impact en Europe	99
3.2 Les recommandations mondiales pour lutter contre les ruptures de médicaments.....	101
3.2.1 Les recommandations de la Fédération Internationale Pharmaceutique	102
3.2.1 Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé	103
CONCLUSION.....	108
ANNEXE 1 : Informations-type pouvant être intégrées au PGP.....	109
ANNEXE 2 : Formulaire de déclaration de rupture de stock à l'attention des laboratoires	113
BIBLIOGRAPHIE	118

ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
CEPS : Comité économique des Produits de Santé
CPFR : Gestion collaborative de la planification, de la prévision et des réapprovisionnements
CSP : Code de la Santé Public
CIP : Codes Identifiants de Présentation
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CSF : Comité Stratégique de Filière des industries et technologies de santé
CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé
CNOP : Ordre National des Pharmaciens
COPIL : Comité de Pilotage
DMF : Diméthylformamide
DP : Dossier Pharmaceutique
EAHP : *European Association of Hospital Pharmacists* = Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux
EEA : European Economic Area = Espaces économiques européens
EGB : Échantillon Général des Bénéficiaires
EMA : Agence Européenne de Médicament
ENVI : commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire
FDA : The Food and Drug Administration
FDASIA : The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FIP : Fédération Internationale Pharmaceutique
GEMME : Générique même médicament
GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HMA : Heads of Medicines Agencies = Chefs des agences du médicament
(i)SPOC : (industry) Single Point Of Contact
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LEMI : Laboratoires des Médicaments d'Importation Parallèle
LFSS2020 : Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020
MISS : Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique
MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeure
NDMA : N-nitrosodiméthylamine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisations Non Gouvernementales
PGP : Plan de Gestion des Pénuries
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
UE : Union Européenne

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Circuit de distribution du médicament.....	22
Figure 2 : Réponses (en %) à la question : "Selon vous, quelles sont les raisons possibles des ruptures de médicaments dans votre hôpital ?" des pharmaciens hospitaliers (n=2075), médecins (n=192), infirmiers (n=113), autres professionnels de santé (n=219). (source : EAHP medicines shortage report)	25
Figure 3 : Réponse (en %) à la question "D'après votre expérience, combien de fois avez-vous connu une pénurie pour un médicament en 2019, qui est fourni par une seule entreprise pharmaceutique ?" (source : EAHP medicines shortage report).....	26
Figure 4 : Conséquences et impacts des ruptures en médicaments selon les pharmaciens hospitaliers (n=1837), médecins (n=130), infirmiers (n=84), autres professionnels de santé (n=149). (source : EAHP medicines shortage report).....	27
Figure 5 : Conséquences et impacts des ruptures en médicaments selon les patients (n=161) (source : EAHP medicines shortage report).....	28
Figure 6 : Nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration de rupture (source : CNOP)	29
Figure 7 : Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine (source : CNOP)	30
Figure 8 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures (source : LEEM)	31
Figure 9 : ASMR attribuées en 2019 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication, toutes procédures (source : HAS)	37
Figure 10: Causes des ruptures au cours de la chaîne du médicament d'après l'enquête du LEEM (source : LEEM).....	38
Figure 11 : Ruptures et contingentements sur le 1er semestre 2017 (source : APHI : Association de Pharmacie Hospitalière de l'Île de France).....	42
Figure 12 : Classes thérapeutiques concernées par des ruptures sur le 1er semestre 2017 (source : APHI)	42
Figure 13 : Surcoûts liés aux ruptures du 1er semestre 2017(source : APHI).....	43
Figure 14 : Observatoire sociétale du médicament. Réponse à la question "Faites-vous tout à fait confiance, plutôt confiance, plutôt pas confiance ou pas du tout confiance aux médicaments ?" (source : LEEM).....	44
Figure 15 : Observatoire sociétale du médicament. Réponse à la question "Diriez-vous que vous avez tout à fait, plutôt, plutôt pas ou pas du tout confiance dans les entreprises du secteur ?" (source : LEEM)	44
Figure 16 : Fonctionnement du DP-rupture selon l'Ordre National des Pharmaciens (2019) (source : CNOP)	53
Figure 17 : Le portail DP-rupture en généralisation selon l'Ordre National des Pharmaciens (source : CNOP)	56
Figure 18 : Plan de gestion de pénurie pour les MITM établi par la LFSS 2020 (source : LEEM).....	68
Figure 19 : Planning 2020 des travaux de développement de la plateforme de gestion mutualisée des données de stock (source : LEEM).....	72

Figure 20 : Nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration de rupture (source : CNOP)	76
Figure 21 : Extrait de la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (source : CSP)	79
Figure 22 : Plan stratégique : tâches spécifiques à chaque objectif (source : Académie nationale de pharmacie)	97
Figure 23 : Nombre de rupture de médicaments évité par an, 2010-2019 (source : FDA)	100
Figure 24 : Nombre de rupture de médicaments par an, 2010-2019 (source : FDA)	100
Figure 25 : Domaines stratégiques de la feuille de route pour l'accès aux médicaments, aux vaccins et autres produits sanitaires, 2019-2023 (source : OMS)	106

INTRODUCTION

De nombreux pays doivent faire face à des pénuries de médicaments de plus en plus nombreuses. En Europe, comme en France, les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement mettent à mal la disponibilité des médicaments à l'hôpital comme à l'officine. Les nouveaux médicaments pour lesquelles l'accès au marché pendant les premières années peut expliquer ces difficultés d'approvisionnement ne sont pas les plus concernés par ces ruptures. Ce sont en effet les médicaments plus anciens, comme des antibiotiques ou des vaccins, dont l'usage médical est bien établi, qui sont les plus touchés par ces pénuries.

Ce sont donc des médicaments utilisés dans la vie de tous les jours et des patients atteints de maladies chroniques qui subissent de plein fouet les ruptures de médicaments. En France, plus d'un français sur quatre s'est déjà vu refuser la délivrance d'un médicament pour cause de ruptures impactant la continuité de son traitement. Dans ces situations, les patients, en collaboration avec leur médecin, peuvent alors être amenés à reporter leur traitement, le modifier, voir même parfois l'interrompre en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Ces ruptures de médicaments ont donc un impact potentiellement grave sur la santé des patients, sur leur qualité de vie.

Les causes des ruptures de médicaments sont multiples et cela nécessite que l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement se coordonne pour pallier, remédier et même prévenir ces situations de ruptures. Dès 2012, des lois sont venues mieux encadrer le rôle et les obligations de chacun pour lutter contre ces pénuries en France. Puis au fil des années, différents dispositifs ont été mis en place par le gouvernement, par l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) et par l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) impliquant industries pharmaceutiques, grossistes-répartiteurs mais aussi pharmaciens d'officine et d'hôpitaux.

L'indisponibilité des médicaments en France mais également dans le monde est une problématique majeure et d'actualité. Il en vient donc à se demander s'il existe, face aux enjeux des ruptures de médicaments, une solution efficace ?

Pour répondre à cette problématique, nous rappellerons dans un premier temps la définition des ruptures ainsi que quelques chiffres clés pour en comprendre les causes et conséquences (**PARTIE I**). Nous verrons ensuite dans une deuxième partie les différents dispositifs qui ont été mis en place en France de manière chronologique afin de faire face à ces pénuries (**PARTIE II**). Enfin, nous terminerons par une analyse comparative de ces dispositifs français avec ceux présents en Europe et dans le monde. (**PARTIE III**).

La rédaction de cette thèse s'est terminée au 2 mai 2021 et ne couvre pas les nouvelles dispositions apparues après cette date.

PARTIE I : États des lieux de la situation actuelle des ruptures de médicaments

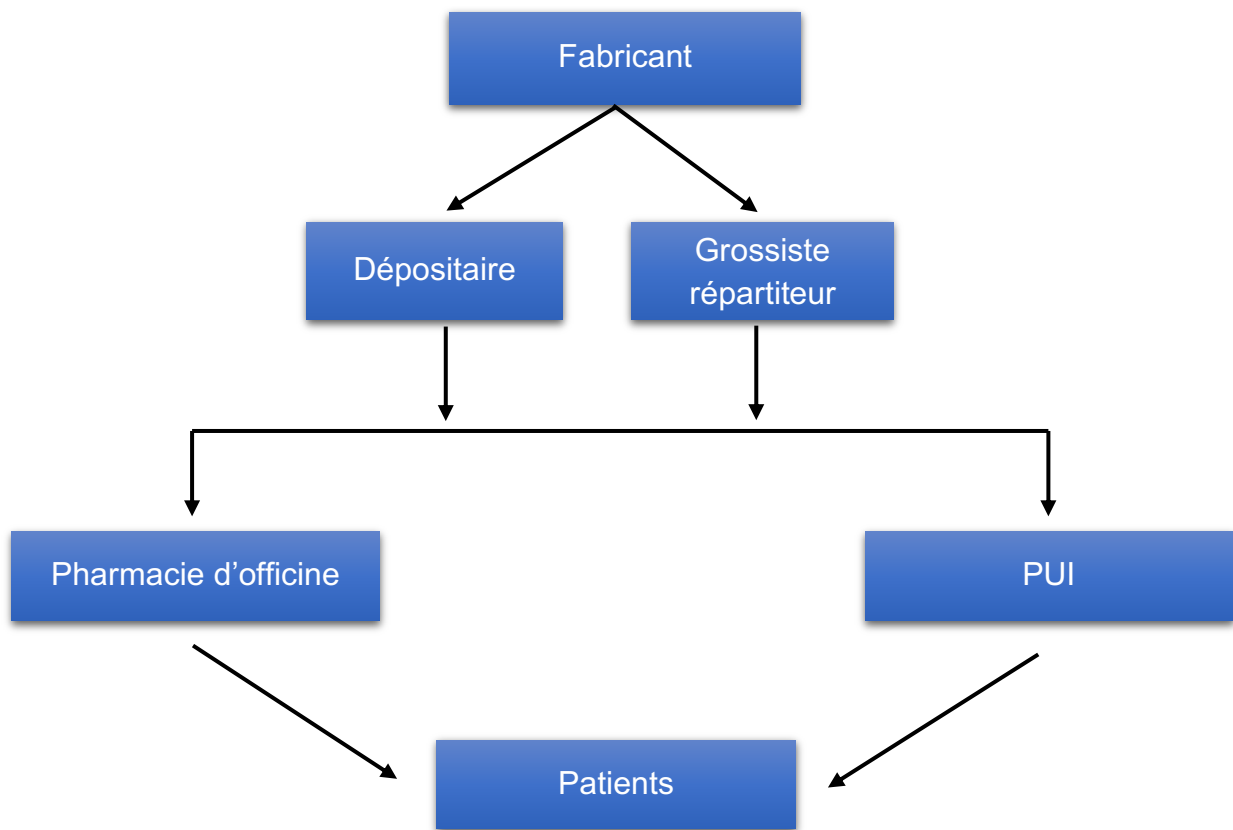
Pour mieux appréhender le sujet, nous allons dans cette Partie I, définir les différents types de ruptures (1) avant de se pencher sur une étude récemment réalisée par l'EHP (European Association of Hospital Pharmacists = Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux) pour comprendre comment les professionnels de santé et les patients perçoivent les ruptures de médicaments (2). Nous aborderons ensuite quelques chiffres clés concernant les ruptures de médicaments en France (3), nous verrons quelles en sont les causes (4) et enfin nous terminerons par les conséquences et impacts que provoquent ces ruptures (5).

1. Définitions

Pour mieux comprendre les différentes définitions, nous rappellerons succinctement le circuit de distribution du médicament. Comme illustré par la Figure 1, une fois que le laboratoire pharmaceutique fabricant a produit un médicament, celui-ci arrive soit chez le grossiste-répartiteur, soit chez un dépositaire, acteur assurant le stockage et la distribution en gros des médicaments pour le compte du laboratoire, et donc en France pour le compte de l'exploitant. Dans le premier cas, le grossiste répartiteur achète le médicament au laboratoire pharmaceutique fabricant, en devient propriétaire et responsable, et le revend à ses clients, autrement dit aux pharmacies d'officine ou aux PUI (Pharmacies à Usage Intérieur). Dans le second cas, le laboratoire pharmaceutique stocke le médicament chez son dépositaire. Ce dépositaire ne sera ni propriétaire ni responsable puisqu'il agit comme un prestataire logistique pour le compte du laboratoire. Ensuite, il reçoit les commandes des clients de l'exploitant et vend le médicament aux pharmacies d'officine ou aux PUI. (1)

(1) Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>

Figure 1 : Circuit de distribution du médicament



Les ruptures peuvent survenir à différentes étapes de la vie du médicament, à différents moments du circuit du médicament, ce qui explique qu'il existe différents types de ruptures que nous allons définir : une rupture d'approvisionnement (1.1), une rupture de stock (1.2) et une rupture dans la chaîne de distribution du médicament (1.3).

1.1 Rupture d'approvisionnement

Aux termes de l'article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique (CSP), « *La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments mentionnée à l'article R. 5124-2. Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient.* » (2).

(2) Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique - Modifié par Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 - art. 3 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032926283/2016-07-23>

De manière succincte, une rupture d'approvisionnement correspond donc à l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou PUI de fournir un patient en médicaments. Elle apparaît donc en aval du circuit du médicament. Elle peut être provoquée par deux causes : une rupture de stock ou une rupture dans la chaîne de distribution, en voici les définitions.

1.2 Rupture de stock

Une rupture de stock se produit en amont de la rupture d'approvisionnement, en haut du circuit du médicament. Il s'agit, d'après l'article R5124-49-1 du CSP, de « *l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament.* » (2). Par conséquent, cela signifie qu'aucun médicament n'est produit par le fabricant ou qu'aucun médicament n'est autorisé à être distribué par exemple du fait d'une qualité non conforme. Les pharmacies d'officine ou les PUI sont alors dans l'impossibilité de fournir un médicament aux patients, ce qui est hautement susceptible d'aboutir à une rupture d'approvisionnement.

1.3 Rupture dans la chaîne de distribution du médicament

Par définition, on entend par rupture dans la chaîne de distribution du médicament « *le non approvisionnement d'une pharmacie à usage intérieur ou d'une officine en l'absence de rupture de stock* » (3). Si nous reprenons la Figure 1, ce type de rupture apparaît au milieu du circuit de distribution du médicament. En effet, le médicament est bien fabriqué mais les acteurs autorisés à distribuer en gros les médicaments, à savoir le fabricant, l'exploitant, le dépositaire, l'importateur et les grossistes-répartiteurs sont dans l'incapacité de fournir le médicament aux pharmacies d'officine et PUI. Ainsi, ces derniers sont dans l'impossibilité de dispenser un médicament aux patients ce qui cause alors des ruptures d'approvisionnement.

2. Un sondage européen pour illustrer la perception des ruptures par les professionnels de santé et les patients

Un sondage européen de l'EAHP a été réalisé de novembre 2019 à janvier 2020 dans le secteur hospitalier pour obtenir l'opinion des professionnels de santé et des patients

(2) Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique - Modifié par Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 - art. 3 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032926283/2016-07-23>

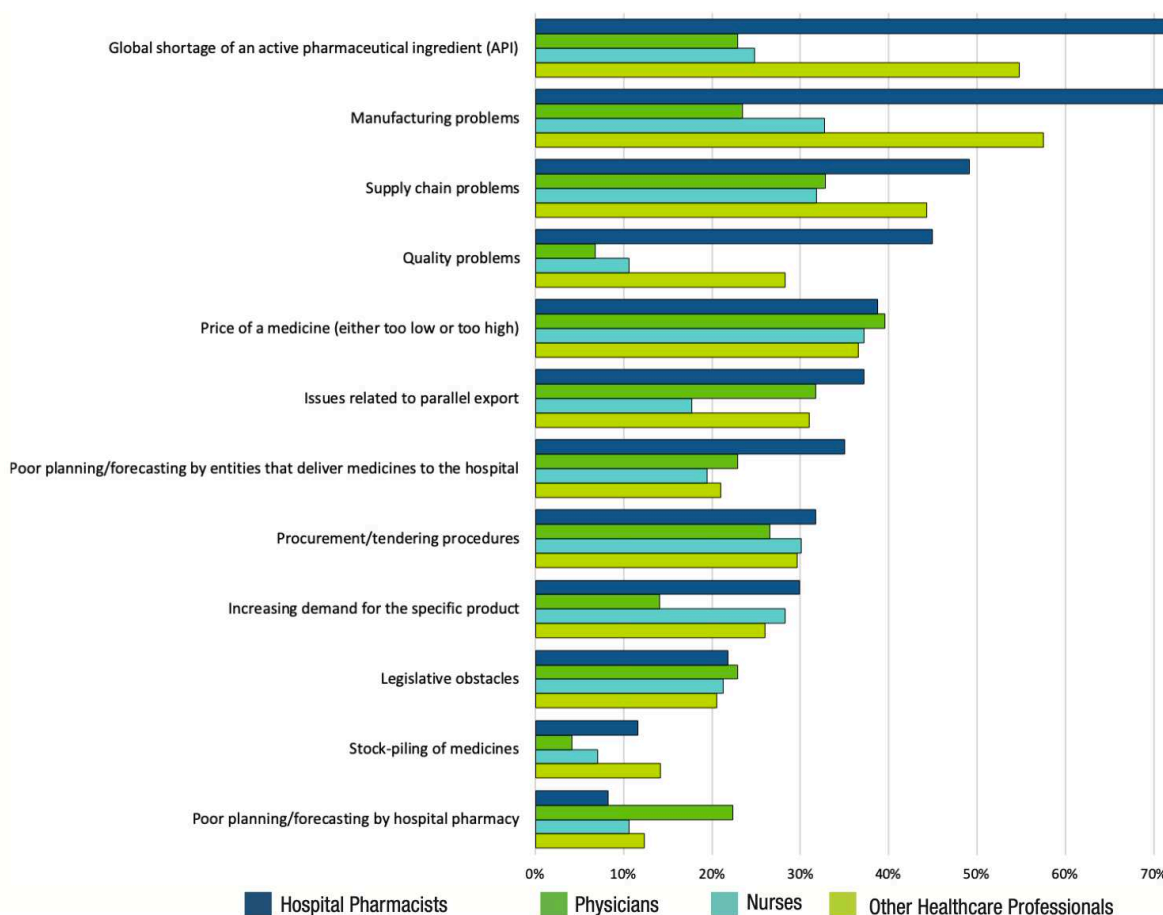
(3) Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

quant aux raisons des ruptures et leurs conséquences.(4) Ce sondage a recueilli un total de 3168 réponses de pharmaciens hospitaliers, de patients, de médecins, d'infirmières et d'autres professionnels de santé provenant de 39 pays européens différents. Le nombre de pharmaciens hospitaliers ayant déclaré que les pénuries de médicaments constituaient un problème majeur dans leur hôpital était de 95%, ce qui témoigne l'importante problématique des ruptures en médicaments.

Concernant les professionnels de santé, quatre groupes ont été interrogés à savoir : les pharmaciens hospitaliers, les médecins, les infirmiers et un dernier groupe constitué d'autres professionnels de santé. Ces quatre groupes ont été unanimes pour dire que les pénuries de médicaments empêchaient de fournir les meilleurs soins aux patients. Cependant, comme nous le montre la Figure 2, les réponses différaient sur la question des causes des ruptures. Les trois principales réponses pour les pharmaciens hospitaliers étaient : le manque de matières premières (72%), des problèmes liés à la fabrication (72%) et les problèmes de chaîne d'approvisionnement (49%). Les trois premières réponses étaient identiques pour les autres professionnels de santé mais différaient pour les médecins qui considéraient le prix du médicament comme la première cause des ruptures de médicaments, puis les problèmes de chaîne d'approvisionnement comme deuxième cause et les problèmes liés à l'exportation parallèle comme troisième cause.

(4) European Association of Hospital Pharmacist (EAHP). 2019 EAHP Medicines shortages report - Medicines shortages in european hospitals - prevalence, nature and impacy on patient care [Internet]. Disponible sur: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_2019_medicines_shortages_report.pdf

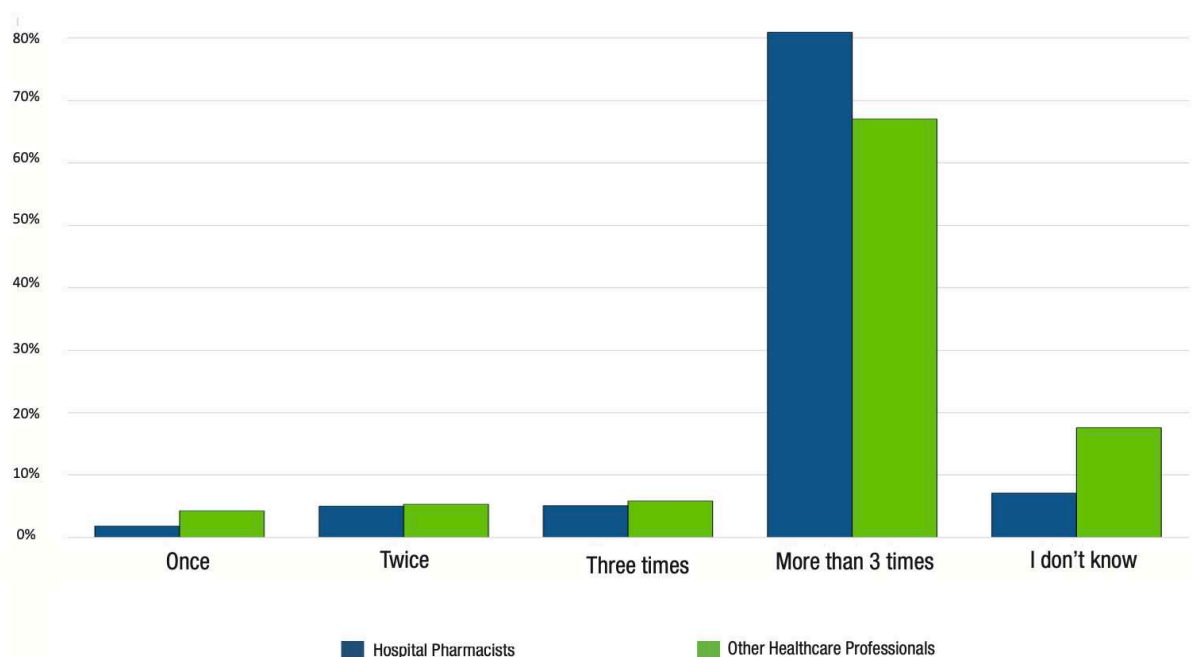
Figure 2 : Réponses (en %) à la question : "Selon vous, quelles sont les raisons possibles des ruptures de médicaments dans votre hôpital ?" des pharmaciens hospitaliers (n=2075), médecins (n=192), infirmiers (n=113), autres professionnels de santé (n=219). (source : EAHF medicines shortage report)



Ces résultats démontrent que, même si les quatre groupes de professionnels de santé ont des perceptions très similaires sur certaines des causes possibles de pénuries de médicaments (comme le prix des médicaments, les procédures d'achat / d'appel d'offres et les obstacles législatifs par exemple), il existe également des différences importantes.

Une autre donnée assez marquante était la réponse à la question : « D'après votre expérience, combien de fois avez-vous connu une pénurie pour un médicament en 2019, qui est fourni par une seule entreprise pharmaceutique ? » (Figure 3). Le sondage a indiqué que 81% des pharmaciens hospitaliers et 67% des autres professionnels de santé ont répondu que cela s'est produit dans leur hôpital plus de trois fois en 2019. Ainsi la faible diversité des fournisseurs de médicaments à l'hôpital pourrait être également une des causes majeures des pénuries.

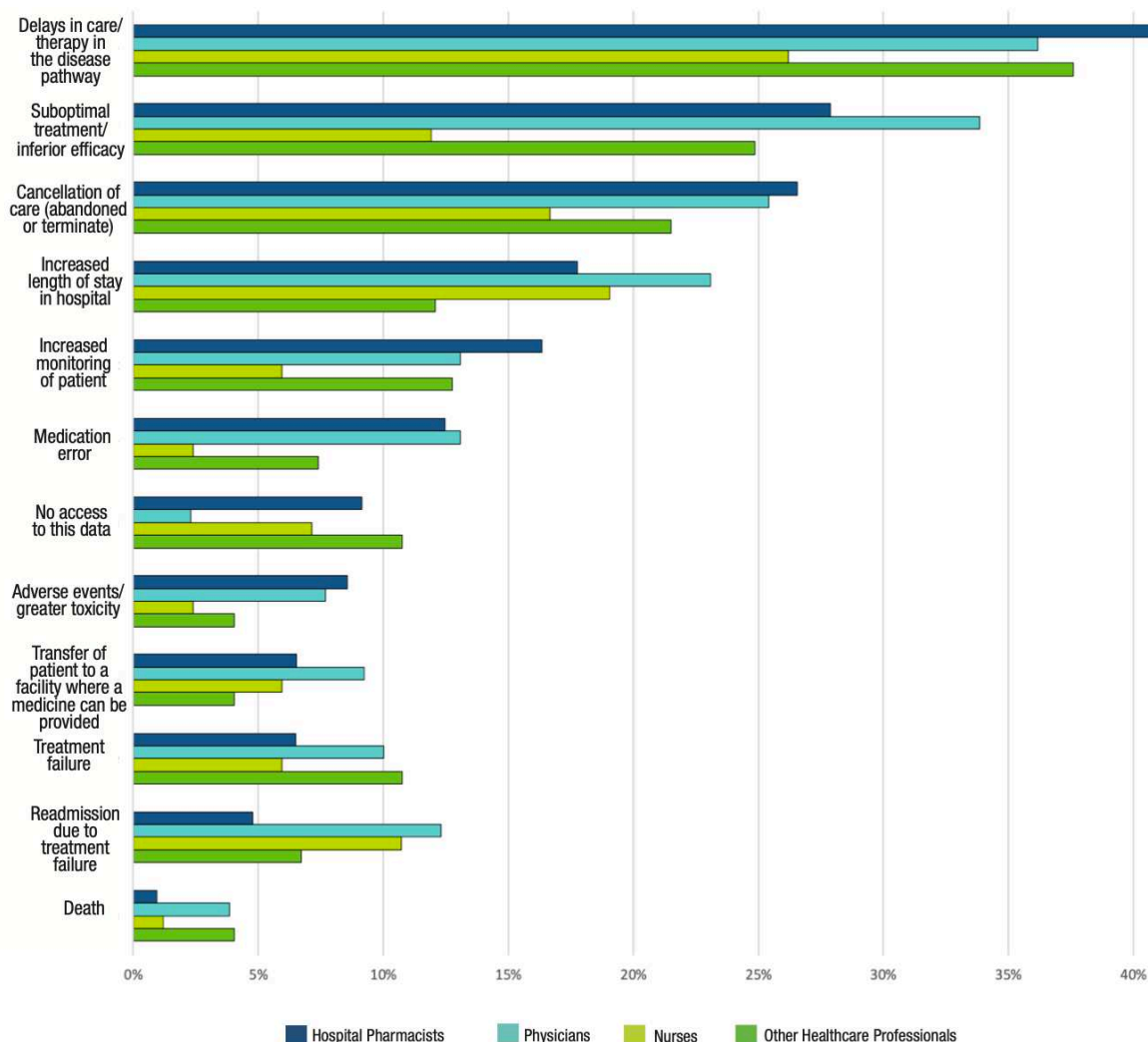
Figure 3 : Réponse (en %) à la question "D'après votre expérience, combien de fois avez-vous connu une pénurie pour un médicament en 2019, qui est fourni par une seule entreprise pharmaceutique ?" (source : EAHP medicines shortage report)



Le second but du sondage était d'obtenir un aperçu des conséquences et impacts des ruptures sur la santé des patients, selon les professionnels de santé (Figure 4).

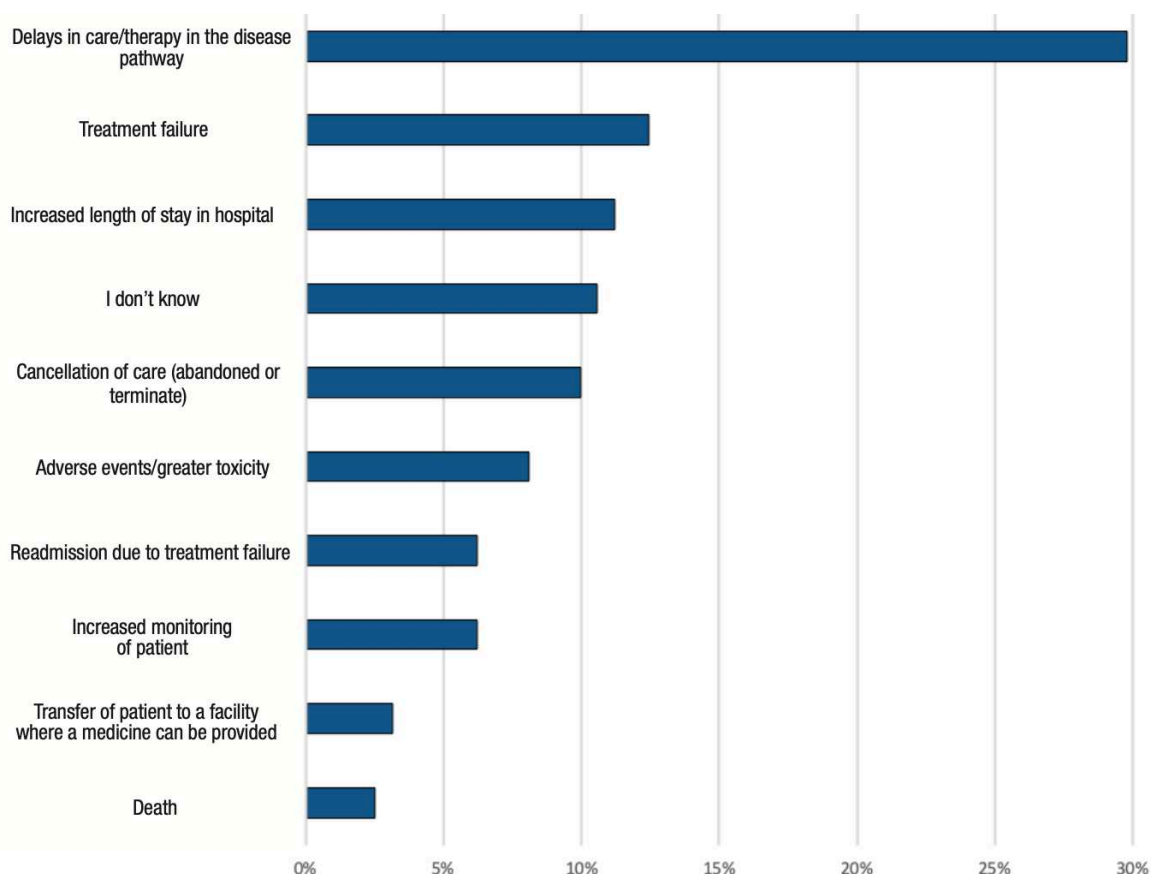
Les pharmaciens hospitaliers ont déterminé trois impacts majeurs suite à une rupture de médicaments dans leur hôpital, qui étaient : des retards de soins ou de thérapie (42%), un traitement sous-optimal ou autrement dit une efficacité inférieure (28%) et l'annulation des soins (27%). Les autres groupes de professionnels santé étaient majoritairement du même avis, exception faite des infirmiers qui considéraient l'augmentation de la durée du séjour à l'hôpital comme étant la deuxième cause la plus fréquemment identifiée. A l'inverse, d'un commun accord, les conséquences les moins courantes identifiées par les quatre groupes de professionnels étaient les décès et les événements indésirables.

Figure 4 : Conséquences et impacts des ruptures en médicaments selon les pharmaciens hospitaliers (n=1837), médecins (n=130), infirmiers (n=84), autres professionnels de santé (n=149). (source : EAFP medicines shortage report)



Le même type de question a été posé à 161 patients pour obtenir leur avis quant aux impacts des pénuries de médicaments sur leur santé. Les principaux résultats ont montré que 30% des répondants ont vu des soins retardés, 12% ont connu un échec de traitement, 11% ont eu une durée de séjour prolongée à l'hôpital, 10% ont vu leur traitement annulé et enfin 8% ont présenté des événements indésirables ou une plus grande toxicité (Figure 5).

Figure 5 : Conséquences et impacts des ruptures en médicaments selon les patients (n=161)
(source : EAHP medicines shortage report)



Ce sondage nous a donné une vue d'ensemble des ruptures en médicaments à l'hôpital, au niveau européen. Nous pouvons en conclure que ces ruptures sont fréquentes, que leurs causes, d'après les professionnels de santé interrogés, sont multifactorielles et qu'elles impactent fortement la santé des patients. Attachons-nous maintenant à la situation en France avec quelques chiffres clés.

3. Chiffres clés en France

Dans cette sous partie nous allons nous concentrer sur la France et donner quelques chiffres pour quantifier le nombre de ruptures (3.1) mais également leur durée (3.2), les classes thérapeutiques les plus impactées (3.2) ainsi que le type de pharmacies (les officines ou les PUI) les plus touchées (3.4).

3.1 Nombre de signalements

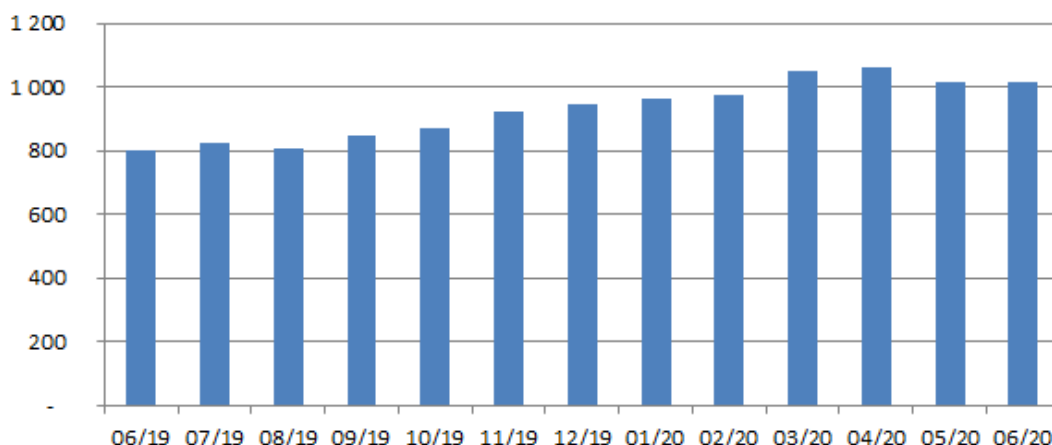
Depuis plusieurs années, le nombre de signalements de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement augmente de manière importante en France. En effet, nous pouvons noter 44 signalements en 2008 pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), vendus en officine ou en PUI, contre 404 en 2013 soit

environ dix fois plus. En 2017, ce chiffre progresse encore pour atteindre 538 signalements (5). Après avoir compté 871 signalements en 2018, l'ANSM a encore enregistré une nette augmentation sur l'année 2019, avec 1504 signalements de pénurie de médicaments. (6) Cette hausse s'explique par une augmentation du nombre de ruptures de médicaments mais également par une meilleure gestion du signalement des ruptures et, par conséquent, des déclarations plus nombreuses de la part des industriels.

En dehors des MITM, d'autres spécialités subissent des ruptures. Grâce à la Figure 6 provenant du recensement des ruptures du DP-rupture (abordé en **PARTIE II**), nous pouvons constater fin 2019 – début 2020 que le nombre de CIP (codes identifiants de présentation) faisant l'objet d'une déclaration de rupture est assez stable avec environ 800 déclarations par mois. Ces chiffres sont assez préoccupants puisqu'en mars 2018, le nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration était de 300 par mois. De plus, une hausse atteignant les 1 000 déclarations de rupture par mois est apparue en mars 2020 s'expliquant très certainement par le contexte sanitaire de COVID-19.(3)

De manière générale nous pouvons donc conclure à un nombre de rupture en médicaments important et qui ne cesse d'augmenter puisqu'il a été multiplié par 20 entre 2000 et 2018 et multiplié par 12 depuis 2008. (7)

Figure 6 : Nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration de rupture (source : CNOP)



(3) Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

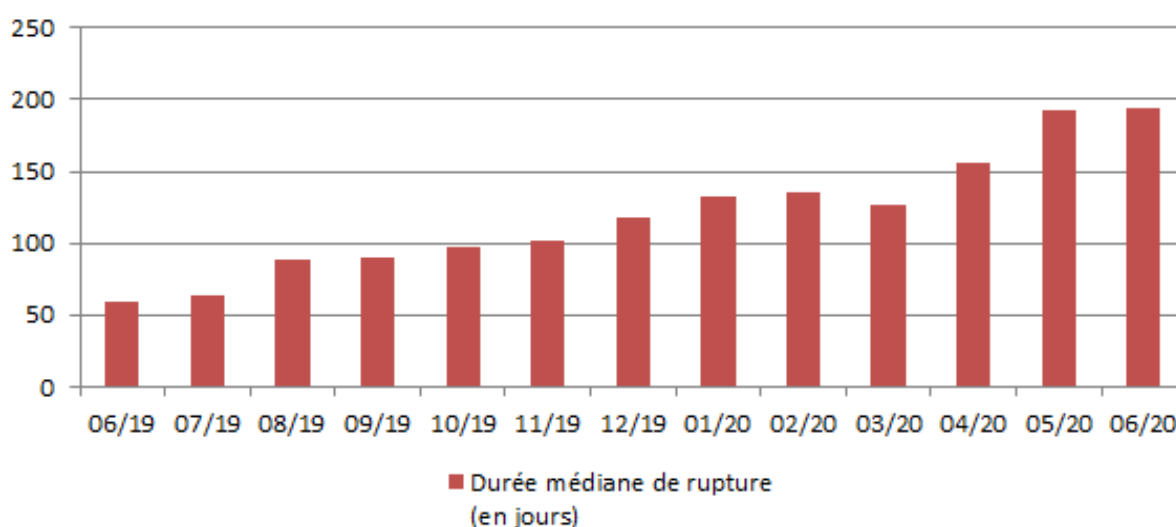
(6) Bilan 2019 ANSM : la hausse des ruptures d'approvisionnement se poursuit [Internet]. 2020 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://sante-achat.info/sourcing/bilan-2019-ansm-la-hausse-des-ruptures-d-approvisionnement-se-poursuit/>

(7) Parlement européen. Rapport européen sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent. 2020.

3.2 Durée médiane des ruptures

D'après la Figure 7, la durée médiane des ruptures d'approvisionnement de médicaments à l'officine variait entre 50 et 100 jours en 2019. Nous observons une hausse de la durée médiane courant 2020, pouvant s'expliquer par le contexte sanitaire. En prenant la durée médiane des ruptures d'approvisionnement du juin 2019 qui était d'environ 60 jours et celle de février 2015 à décembre 2018 qui était d'environ 52 jours, nous pouvons remarquer que cette durée était assez stable, avant la crise sanitaire.(3)

Figure 7 : Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine (source : CNOP)



3.3 Classes thérapeutiques les plus touchées

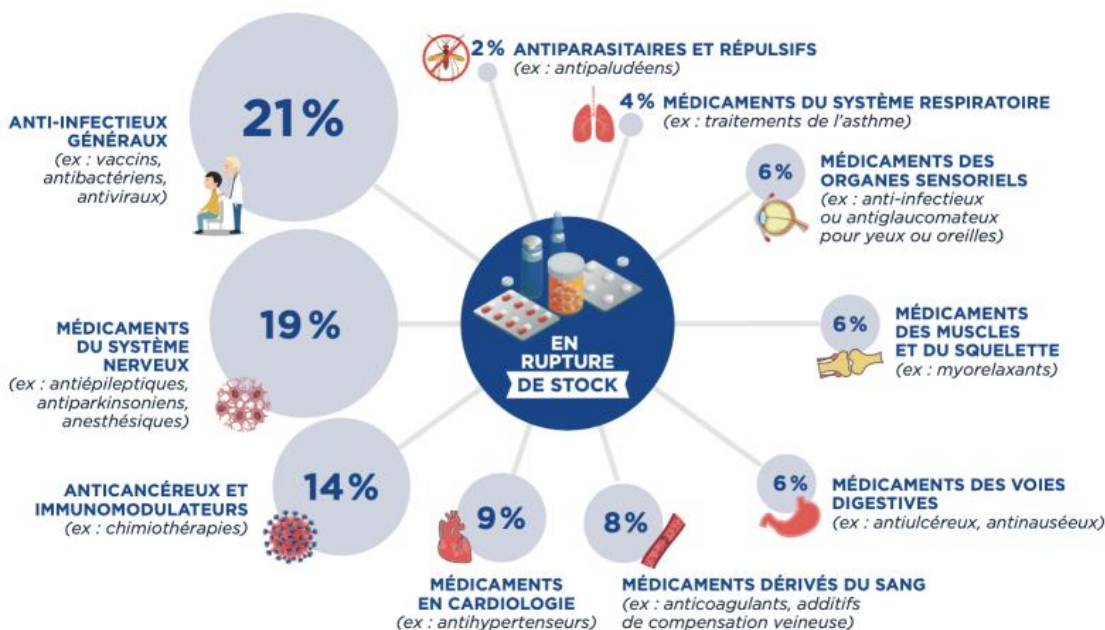
Toutes les classes thérapeutiques sont touchées par les ruptures d'approvisionnement. D'après l'enquête du LEEM réalisée en 2018 portant sur les déclarations des ruptures de stock et tensions d'approvisionnement faites auprès de l'ANSM en 2017, les anti-infectieux sont la classe thérapeutique la plus touchée par les ruptures (Figure 8). D'autre part, trois classes thérapeutiques fortement touchées par les ruptures regroupent à elles trois plus de la moitié des ruptures : les anti-infectieux (21%), les médicaments du système nerveux (19%) et les anticancéreux et immunomodulateurs (14%).(5) Concernant la forme thérapeutique, les injectables représentent plus de la moitié des médicaments concernés par les ruptures de par leur fabrication longue et complexe. Cette donnée coïncide avec la classe thérapeutique la

(3) Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

plus touchée par les ruptures que sont les médicaments anti-infectieux puisque leur mode d'administration est essentiellement par voie injectable, comme par exemple pour les vaccins ou les antibiotiques injectables.

Figure 8 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures (source : LEEM)



3.4 Les ruptures au sein des pharmacies d'officine et des PUI

Comme indiqué dans la précédente sous partie (3.3), les formes injectables sont les formes pharmaceutiques les plus touchées par les pénuries. Étant majoritairement utilisées à l'hôpital, les PUI sont plus touchées par les ruptures que les pharmacies d'officine. De plus, les PUI s'approvisionnent majoritairement auprès des laboratoires et retiennent souvent un seul fournisseur à l'issue d'un appel d'offre. De ce fait, en cas de rupture de médicaments chez ce fournisseur, l'hôpital aura plus de difficulté à faire face à cette rupture. Il peut éventuellement y avoir un deuxième fournisseur mais ce dernier est souvent prévenu à la dernière minute et est en incapacité de fournir immédiatement la quantité de médicaments initialement fournie par le premier fournisseur.

A l'inverse, les pharmacies d'officine ont souvent plusieurs fournisseurs et substituent plus facilement les médicaments. D'après le CNOP (Ordre National des Pharmaciens), le pourcentage de produits en rupture à l'officine en 2017 restait modéré avec environ 2 % des CIP, soit environ 300 références pharmaceutiques concernées par mois. De

nos jours, comme abordé au point **3.1**, les pharmacies d'officine sont un peu plus touchées, mais l'hôpital reste tout de même plus impacté par les ruptures.(8)

Nous pouvons en conclure que ces chiffres sont assez alarmants. Nous allons maintenant identifier les différentes causes responsables de ces chiffres et comprendre pourquoi ces ruptures de médicaments sont de plus en plus fréquentes et longues.

4.Causes des ruptures de médicaments en France

Les causes de ruptures de médicaments sont multiples et ont été identifiées lors de l'étude effectuée par le LEEM en 2018 ainsi que dans le Rapport portant sur l'indisponibilité des médicaments adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie la même année. Grâce à ces deux supports, nous allons, dans cette sous partie, reprendre les principales causes des ruptures de médicaments et les expliquer. Nous aborderons dans un premier temps les difficultés liées à la production (**4.1**), puis l'augmentation du volume des ventes (**4.3**), la mondialisation de la fabrication (**4.4**) et enfin, le contexte réglementaire et économique (**4.5**).

4.1 Difficultés liées à la production

Les difficultés liées à la production telles que les défauts des outils de production (**4.1.1**), le manque de matières premières ou d'articles de conditionnement (**4.1.2**) ainsi que les défauts de qualité (**4.1.3**) provoquent une capacité de production insuffisante et, par conséquent, un risque de ruptures de médicaments.

4.1.1 Défauts des outils de production

Les défauts des outils de production peuvent survenir à tout moment. Ces défauts des outils de production peuvent être d'origine interne, comme par exemple une panne d'équipement, ou d'origine externe comme par exemple des intempéries (inondations, cyclone, séisme...).(5) Le Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie (9) cite d'ailleurs un exemple de défaut d'outil de production d'origine externe : en 2011, un tsunami au Japon a provoqué l'arrêt de 50 sites de chimie pharmaceutique ainsi que

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(8) Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7374.html#fnref20>

(9) Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments » [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

la rupture de protamine, antidote à l'héparine. Ces défauts entraînent alors un retard de production et sont la cause d'environ 15% des ruptures.(10)

De plus, il est important de noter que, face à l'augmentation du niveau technologique et des contraintes réglementaires, les sites de production se spécialisent par procédés et molécules fabriquées. Ainsi un seul site disposera du personnel formé à un équipement technologique donné, entraînant un important risque de rupture dès que ce site subit des défauts d'outils de production interne ou externe. Ceci est d'autant plus vrai pour les médicaments de biotechnologie mais aussi les vaccins, faisant l'objet d'une production difficile et longue avec des normes de qualité et sécurité élevées.

4.1.2 Manque de matières premières / article de conditionnement

Les pénuries de matières premières et articles de conditionnement sont également une cause majeure des ruptures (environ 15%) (10). Diverses raisons peuvent provoquer un manque de matières premières telles qu'une production momentanément défaillante, une augmentation imprévue des commandes de matières premières, une matière première qui ne répond pas aux exigences de qualité européenne ou encore des problèmes politiques, économiques dans les pays producteurs comme la Chine et l'Inde, ne pouvant pas assurer une production suffisante de matières premières. De plus, pour certaines matières premières, nous pouvons observer une raréfaction des sites de production, avec seulement deux ou trois fournisseurs qui approvisionnent le monde entier. De cette manière, la non-conformité d'un principe actif entraîne très rapidement une rupture de stock et une rupture d'approvisionnement.

4.1.3 Défaut de qualité

Selon l'ANSM, au sein du site de production, la non-conformité des médicaments représente également une cause importante de rupture (environ 9%) (10).

Pour être libéré, un médicament doit respecter certaines normes de qualité conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et correspondre en tous points au dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En prenant l'exemple d'un vaccin, il est important de noter que 70% du temps de production est dédié aux

(10) Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>

contrôles qualité pour s'assurer que le vaccin est conforme, qu'il ne possède pas de défaut de qualité et pour que le pharmacien puisse décider de libérer le lot ou non.(5)

Parfois, la détection d'un défaut de qualité du médicament ou d'une impureté se fait après la commercialisation, entraînant alors un rappel de lot. C'est notamment le cas des médicaments à base de valsartan qui ont fait l'objet d'un rappel au niveau mondial. En cause : des amines qui, en présence de nitrite, ont provoqué la formation de N-nitrosodiméthylamine (NDMA), impureté de nitrosamine toxique et cancérigène. Un solvant très utilisé, le diméthylformamide (DMF) apportant de la diméthylamine, constitue des conditions très favorables à la formation d'impuretés de nitrosamine et pourrait être une explication de la détection de ces impuretés dans le valsartan.(11)

4.2 L'augmentation du volume de vente

L'augmentation du volume de vente représente environ 20% des pénuries de médicaments.(10)

Cette augmentation peut s'expliquer par une rupture de médicaments chez un concurrent ou chez un générique. En effet, cette situation entraîne un choix plus restreint de médicaments, moins d'alternatives thérapeutiques pour le même nombre de patients ou en d'autres termes une offre plus restreinte de médicaments pour une même demande. Les patients se tournent tous vers le même médicament, pouvant à son tour être en rupture. Il en sera de même pour des arrêts de commercialisation de médicaments ou des modifications d'AMM.

L'augmentation du volume de vente peut également s'expliquer par de nouvelles recommandations d'utilisation d'un ou de plusieurs pays, incitant les prescripteurs à utiliser un médicament en première intention. Les prescripteurs peuvent également prescrire plus de médicaments suite à des faits inattendus tels que des épidémies virales, comme nous l'avons subi lors de la crise sanitaire de COVID-19.

D'autre part, la demande de médicaments au niveau mondiale est en forte croissance notamment dû à l'augmentation de la demande des pays dits « émergents ». Par exemple, la Chine souhaite d'ici 2030 rattraper le niveau de santé publique des pays développés. Elle souhaite pour cela désigner 307 médicaments dits « essentiels » qui

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(10) Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>

(11) OMS | Note d'information de l'OMS [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/InformationNote_nitrosamine-impurities/fr/

seront, pour la plupart, remboursés. De plus, en Chine comme en Afrique, de grandes campagnes de vaccination ont lieu. En effet, en 2018, la campagne de vaccination contre le choléra en Afrique a permis la vaccination de 2 millions de personnes entraînant une demande accrue en vaccin sur le marché mondial et des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stock en vaccin. (5)

Ces différentes explications de l'augmentation du volume des ventes complexifient la prévision des demandes pour l'industrie pharmaceutique et rendent difficile l'ajustement des capacités de production des médicaments, conduisant alors à une gestion des stocks en flux tendu et à un risque de rupture plus élevé.(9)

4.3 Mondialisation de la fabrication

L'éclatement du circuit du médicament est une des principales causes des ruptures de médicaments. De nos jours, environ 60 à 80% des principes actifs sont fabriqués en dehors de l'union européenne, contre 20 à 30% il y a trente ans. Plus exactement 52,9% des principes actifs sont fabriqués par la Chine, 22,2% par l'Inde et 17,7% par l'Israël.(12) De plus, si nous nous attachons aux produits finis, 40% de ceux commercialisés en Europe proviennent de pays tiers. A titre d'exemple la Chine et l'Inde produiraient 60% du paracétamol, 90% de la pénicilline et 50% de l'ibuprofène mondial.(7) D'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie sur « *l'indisponibilité des médicaments* »(9), la pression économique, les normes environnementales et la réduction des coûts sont les principales causes de cette délocalisation qui rendent les contrôles plus complexes et qui entraînent plus facilement un défaut de qualité, comme dans l'exemple du valsartan cité au **4.1.3**. Cet éloignement des sites de production des principes actifs mais aussi des sites de fabrication et des sites de conditionnement augmente la dépendance des industries pharmaceutiques à ces pays fournisseurs de matières premières et par conséquent, accentue les risques de ruptures.

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(7) Parlement européen. Rapport européen sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent. 2020.

(9) Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments » [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

(12) Atelier d'information presse - Ruptures de stock et d'approvisionnement - 20/05/2014 - LEEM [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

4.4 Contexte réglementaire et économique

Certains contextes réglementaires ou économiques peuvent également être à l'origine de tensions d'approvisionnement ou de retards de production. C'est notamment le cas de la nouvelle réglementation concernant la sérialisation des boîtes de médicaments qui a pour but d'assurer la traçabilité de chaque boîte de médicaments et non plus la traçabilité d'un lot. Pour cela, il a fallu mettre en place des numéros individuels, les imprimer sur chaque boîte, ce qui a provoqué dans certaines usines des arrêts de ligne de production ou une diminution de la cadence des lignes de conditionnement.⁽⁵⁾ De plus, les normes réglementaires de l'Union sont parmi les plus strictes du monde avec de nombreux contrôles permettant d'assurer la qualité du médicament lors de la production.

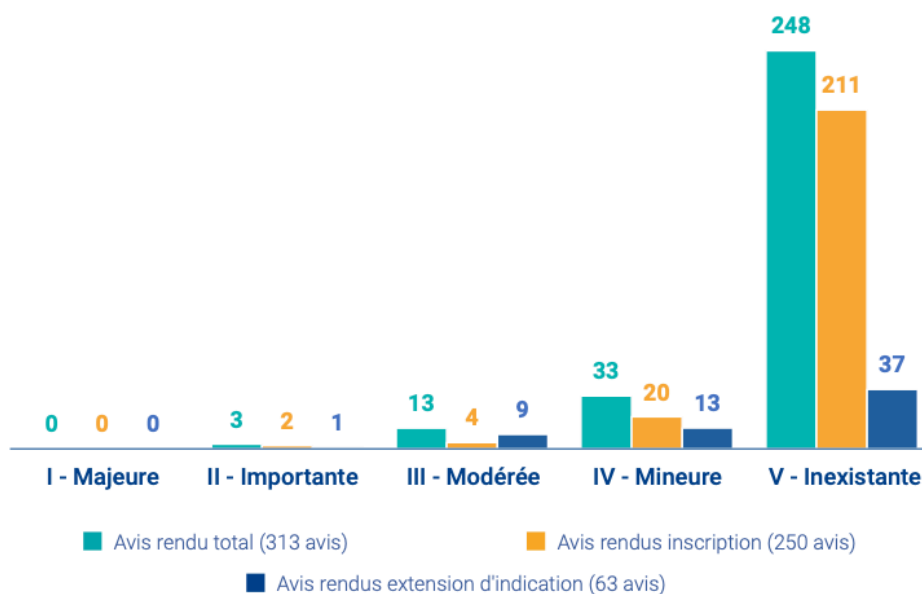
Concernant le contexte économique, le prix des médicaments en France est très souvent inférieur à ceux des autres pays européens. En France, la fixation du prix d'un médicament est réalisée au cours d'une négociation entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Le principal critère d'évaluation pris en compte lors de cette négociation est l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), fixée par la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé), qui représente le progrès thérapeutique apporté par le médicament par rapport aux thérapies existantes (appelées comparateurs) disponibles sur le marché. Cette ASMR est déterminée en fonction des données comparatives disponibles par rapport aux comparateurs, du besoin médical ainsi que de l'impact sur la qualité de vie. Le niveau de l'ASMR établi pour un médicament peut aller de l'ASMR 1 correspondant à un progrès thérapeutique majeur, jusqu'à l'ASMR 5 correspondant à une absence de progrès thérapeutique, comme par exemple pour les génériques. La fixation du prix du médicament prend ainsi en compte l'ASMR et c'est pourquoi il existe une corrélation entre le niveau de l'ASMR et le prix du médicament. Pour une ASMR comprise entre 1 et 4, il est possible que le médicament obtienne un prix supérieur aux comparateurs alors que pour une ASMR 5 le prix sera automatiquement inférieur à celui des comparateurs. (13)

La Commission de la Transparence évoque dans son rapport d'activité de 2019, et notamment via cette Figure 9, les différents niveaux d'ASMR fixés en 2019 suite aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication.

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(13) Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement - HAS.

Figure 9 : ASMR attribuées en 2019 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication, toutes procédures (source : HAS)



Nous pouvons remarquer que la majorité des médicaments ayant été évalués par la Commission de la Transparence en 2019 ont obtenu un ASMR V, correspondant à une absence de progrès thérapeutique. Le prix fixé ensuite lors de la négociation entre le laboratoire et le CEPS ne pouvait donc être qu'inférieur aux comparateurs disponibles sur le marché. De plus, il est important de noter que tout au long de la vie du médicament, son prix va être réévalué. En effet, comme l'évoque le rapport d'activité du CEPS 2019 (14), 1 162 dossiers de baisse du prix du médicament ont été ouverts en 2019, correspondant à 4 771 présentations dont 89% étaient génériques. Nous pouvons en conclure que ce processus de fixation du prix en France tend à attribuer des prix relativement faibles aux médicaments et surtout très souvent inférieurs aux prix des médicaments dans les autres pays européens. L'exemple du prix du Telmisartan en 2015, tiré du rapport du CEPS de 2015 (15), illustre ces variations de prix selon les pays. En effet, le prix par unité de Telmisartan en France était de 0,15 euros, contre 0,39 euros en Allemagne. Il en était de même pour les antibiotiques avec par exemple une ampoule d'Augmentin 1g/200mg vendue 7,67 euros en Allemagne contre 4,34 euros en France. Ces différences de prix entre pays incitent à l'exportation, facteur aggravant les risques de tensions d'approvisionnement et de ruptures en France. (5)

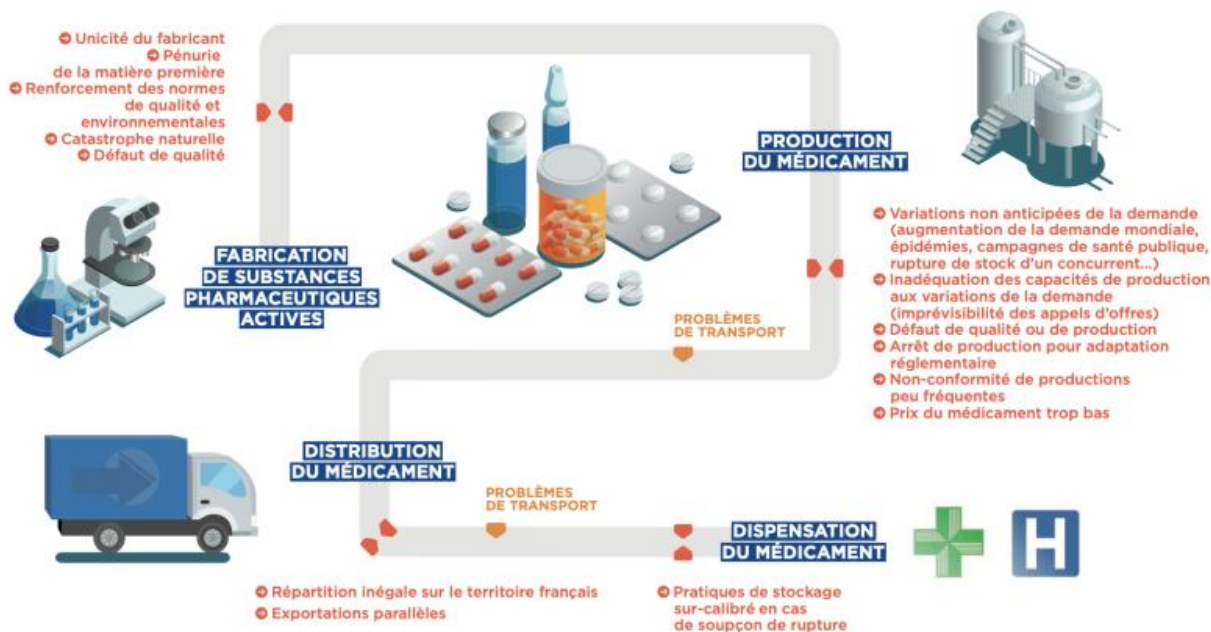
(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(14) Rapport d'activité du CEPS 2019.

(15) Rapport d'activité 2015 - CEPS [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf

Toutes ces causes de ruptures de médicaments ont été résumées par le LEEM sur cette Figure 10, lors de son enquête réalisée en 2018. Ces causes sont multiples, ont lieu tout au long de la vie du médicament et ne sont pas sans conséquence.

Figure 10: Causes des ruptures au cours de la chaîne du médicament d'après l'enquête du LEEM (source : LEEM)



5. Conséquences et enjeux sur la santé publique

Les ruptures de médicaments impactent significativement la santé des patients (5.1) mais ont également un impact financier (5.2) et un impact sur la relation patient-professionnel de santé (5.3).

5.1 Impact sur la santé des patients - enjeux de santé publique

Les répercussions d'une rupture d'approvisionnement peuvent être très variables sur la santé d'un patient, allant d'un simple inconfort à une perte de chance.

La conséquence la plus grave liée à une rupture de médicaments reste le décès d'un patient. Ceci est une réalité notamment dans les hôpitaux où certains patients sont traités avec des médicaments qui leur sont indispensables pour les maintenir en vie. Comme évoqué précédemment, les hôpitaux ont souvent qu'un ou deux fournisseurs entraînant, en cas de rupture, une difficulté à s'approvisionner en médicaments semblable et donc potentiellement un risque de décès.

Pour illustrer ce risque de décès, une étude a été réalisée aux États Unis pour évaluer les impacts sur la santé des patients liés à une pénurie nationale de norépinéphrine en 2011, le vasopresseur de première intention utilisé pour le choc septique. Les résultats de l'étude ont montré une mortalité hospitalière plus élevée chez les patients admis dans ces hôpitaux pendant cette période de pénurie avec une augmentation de 3,7% de décès (augmentation de 35,9% à 39,6%). Cette augmentation de la mortalité a été corrélée de manière significative à la rupture de norépinéphrine, malgré la possibilité de substitution par la phényléphédrine ou la dobutamine. (16)

Dans une situation moins dramatique, une rupture de médicaments peut entraîner un retard de traitement pour le patient, ce qui peut avoir un impact majeur dans le suivi du patient, notamment lorsqu'il suit une antibiothérapie. En effet, un traitement par antibiotique incorrectement suivi peut entraîner des résistances et même une perte d'efficacité.

Dans le cas où le patient est traité par une alternative thérapeutique, il est important de noter que ce médicament de remplacement peut être moins efficace et donc provoquer une aggravation de la maladie du patient et une hospitalisation plus longue. Cette alternative thérapeutique peut également être moins bien tolérée par le patient et de ce fait provoquer des effets secondaires, pouvant jouer sur l'observance. En ce sens, nous comprenons que la substitution d'un médicament par un autre n'est pas toujours facile, d'autant plus que le patient peut avoir des allergies et donc être contre-indiqué à certains médicaments.

Pour illustrer ces propos, la survenue d'effets indésirables est par exemple apparue lors de l'utilisation du Phénergan injectable ® dans le cadre de la rupture d'approvisionnement en Polaramine injectable ® chez des patients traités en prémédication de chimiothérapie. En effet, lors de la rupture de Polaramine ® de 2010-2011 et de 2017, respectivement 44 et 30 cas ont subi d'importants effets indésirables sous Phénergan ®. Selon le rapport de réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM sur le Chlorhydrate de prométhazine (substance active de Phénergan ®), la majorité de ces effets indésirables était de nature psychiatrique avec « *une somnolence importante, une altération de la conscience ou coma, associés à un état confusionnel, une dysarthrie ainsi qu'à des vertiges et des troubles neurologiques* ». Cet exemple montre donc qu'une substitution de médicaments n'est pas sans conséquence sur la santé du patient. (17)

(16) E V, Hb G, M H, Aj W, G R, H W. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. JAMA [Internet]. 4 nov 2017 [cité 12 sept 2020]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322415/>

(17) Rapport de réévaluation du bénéfice/risque Chlorhydrate de prométhazine - ANSM - Mai 2018 [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb43b5b621235cf988a9f142bcdfba1e.pdf

Enfin, le changement de médicaments peut également être la cause d'erreurs médicamenteuses par surdosage ou sous dosage. En effet les alternatives thérapeutiques ne sont pas forcément au même dosage et à la même posologie et les patients peuvent, par habitude, se tromper.

Ce fut notamment le cas lors de la rupture de Belustine® 40mg (boîte de 5 comprimés) qui a été substitué par Cecenu® 40mg (boîte de 20 comprimés), présent sur le marché Allemand. Le patient, initialement sous Belustine®, était habitué à prendre le traitement en une fois, soit 5 comprimés de 40mg (boîte entière) et il en a fait de même avec le Cecenu. Or la boîte de Cecenu® contenait plus de comprimés et le patient a alors pris 400mg, au lieu 200mg. Le patient est décédé par aplasie suite à ce surdosage. (18)

Pour réévaluer les conséquences des ruptures d'approvisionnement en médicaments, les centres de pharmacovigilance ont lancé une étude dénommée CIRUPT : Conséquence iatrogène d'une rupture de stock, qui a débuté en janvier 2020 et s'est terminée en décembre 2020. Les résultats de cette étude, qui ne sont pas encore publiés, permettront de mesurer l'impact des ruptures sur la santé des patients et d'entreprendre des mesures pour les diminuer. (18)

Les ruptures de médicaments sont également à l'origine d'autres conséquences.

5.2 Impact financier

Les ruptures entraînent un impact financier pour la sécurité sociale mais également pour l'industrie, impacts financiers directs liés à la prise en charge d'un autre médicament mais également indirects liés aux ressources humaines nécessaires pour prendre en charge cette gestion de pénurie.

Tout d'abord, si nous nous concentrons sur les impacts financiers directs, il est vrai que les alternatives thérapeutiques sont généralement plus chères, ce qui engendre un coût supplémentaire pour l'assurance maladie si celles-ci sont remboursables.

D'autre part, les impacts financiers indirects sont également nombreux. Premièrement, des visites médicales peuvent être nécessaires afin de modifier le traitement et d'expliquer la posologie de l'alternative thérapeutique au patient. Deuxièmement, comme mentionné ci-dessus, une rupture peut provoquer une aggravation de la

(18) Ordre National des Pharmaciens. Impact des ruptures d'approvisionnement sur la santé des patients : n'oubliez pas de déclarer les cas de pharmacovigilance - Communications [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Impact-des-ruptures-d-approvisionnement-sur-la-sante-des-patients-n-oubliez-pas-de-declarer-les-cas-de-pharmacovigilance>

maladie et donc une augmentation de la durée d'hospitalisation, autrement dit un coût supplémentaire engendré. Enfin la gestion des ruptures est chronophage et engendre des ressources humaines importantes. En 2013, un sondage a été réalisé auprès de pharmaciens hospitaliers européens concernant la gestion des ruptures d'approvisionnement. Les résultats de ce sondage montrent que le temps consacré à la gestion de ces ruptures est d'environ 12,8 heures par semaine, correspondant à 2,2 heures pour le suivi des ruptures, 4 heures pour l'identification et l'achat des alternatives thérapeutiques, 2 heures de discussions avec les médecins, 2 heures pour les modifications de stocks, 1,6 heures pour le développement de protocoles adaptés et enfin 1 heure était consacrée à l'information du personnel soignant.(19)

Il ne faut pas oublier que la gestion des ruptures est également coûteuse pour les laboratoires pharmaceutiques puisqu'elle implique de nombreux personnels de différents services comme l'assurance qualité, les affaires réglementaires, l'information médicale, la communication tout en étant sous la responsabilité du Pharmacien Responsable. D'autre part, comme nous le verrons en **Partie II**, les laboratoires pharmaceutiques sont très impliqués dans la gestion des pénuries et doivent également prendre en charge le surcoût des médicaments importés par rapport au coût du médicament en rupture en France et procéder aux changements dans l'étiquetage, l'emballage.

L'impact financier des ruptures a été démontré par le groupe hospitalier Sud Ile-de-France, lors d'une expérience en locale réalisée sur le 1^{er} semestre de 2017, dont le but était d'étudier les coûts directs et indirects liés à la gestion des ruptures

D'après la Figure 11, sur le premier semestre de 2017, 47 ruptures et 17 contingentements ont été relevés (soit environ 5% du livret thérapeutique) pour une durée moyenne de 70,5 jours et 116 jours, respectivement. L'hôpital a pris connaissance de ces ruptures et contingentements via l'ANSM ou le fournisseur ou, dans la majorité des cas, lors de l'absence de réception.

D'après la Figure 12, les classes thérapeutiques les plus touchées par ces ruptures étaient les anti-infectieux, les antinéoplasiques et les médicaments pour le système nerveux.

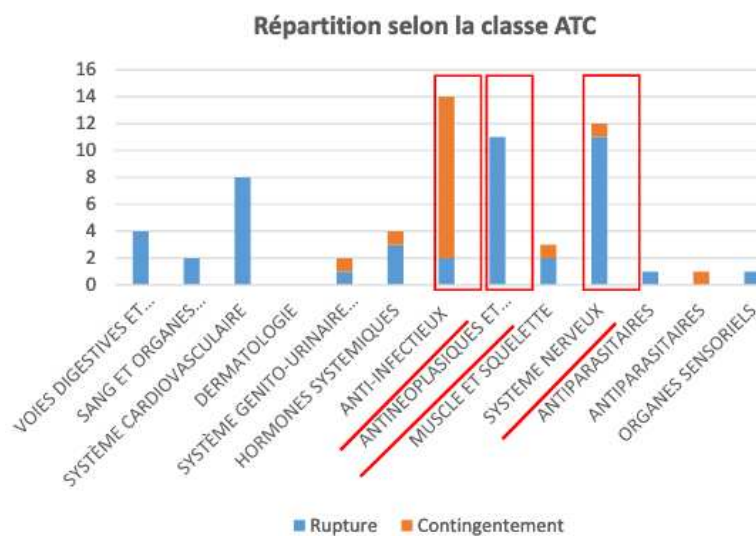
(19) Rapport d'information - SÉNAT SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2017-2018 [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

Figure 11 : Ruptures et contingentements sur le 1er semestre 2017 (source : APHI : Association de Pharmacie Hospitalière de l'Île de France)

	Rupture	Contingement
Quantité	47	17
Durée moyenne (jours)	70,5	116
Durées extrêmes (jours)	9-178	14-181
Cas non solutionnés*	9	

Sans préjudice pour les patients, selon les prescripteurs*

Figure 12 : Classes thérapeutiques concernées par des ruptures sur le 1er semestre 2017 (source : APHI)



Comme nous pouvons le voir dans la Figure 13 ci-dessous, l'impact financier direct, c'est-à-dire les surcoûts liés aux procédures d'achat, s'élevait à 3 634 euros, et les coûts indirects en ressources humaines, temps personnel estimé étaient de 12 270 euros. (20). Au-delà de l'impact financier, les ruptures de médicaments ont également un impact sur la confiance des patients envers le système de santé.

(20) Dr Maryse CAMUS-PISZEZ, Groupe hospitalier Sud île de France. Pénuries et ruptures de stock : pourquoi et comment les gérer ? [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock__mcamus_stage_s_3a_aphif_2019_1_.pdf

Figure 13 : Surcoûts liés aux ruptures du 1er semestre 2017 (source : APHI)

	Surcoût direct	Coûts indirects
25 procédures d'achat pour compte	3634 €	
Personnel		12 270 €
Suremballage par défaut de présentation unitaire (5 alternatives)		215 €*

Selon étude GHSIF – 7èmes rencontres Convergences Santé Hôpital – 2012*

5.3 Impact sur la confiance des patients envers les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique

Les ruptures en médicaments impactent également les relations patients-professionnels de santé puisqu'elles ont des répercussions négatives sur l'accessibilité des soins. Les patients doivent souvent chercher le médicament dans plusieurs pharmacies avant, éventuellement, de le trouver, ou de trouver un générique ou une alternative thérapeutique. Les patients font alors souvent part de leur mécontentement et colère aux pharmaciens ou médecins.

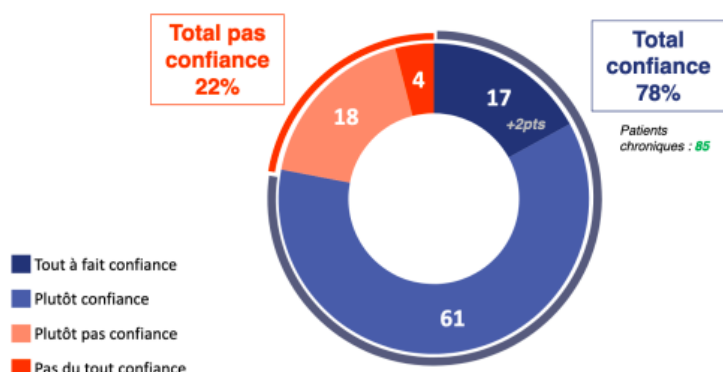
De plus, le patient allant dans plusieurs pharmacies, son suivi et dossier pharmacologique est plus facilement morcelé. Les ruptures peuvent donc être un facteur de risque d'apparition d'interactions médicamenteuses.

De manière générale les ruptures, associées aux crises sanitaires et au contexte économique, tendent à accroître la méfiance et le manque de confiance des patients envers le système de santé et les industries pharmaceutiques.

Comme l'illustrent les résultats de l'observatoire sociétale du médicament établi par le LEEM en lien avec l'entreprise de sondage Ipsos, la confiance des Français envers les médicaments est plus élevée qu'envers les entreprises du médicament. En effet, à la question « *Faites-vous tout à fait confiance, plutôt confiance, plutôt pas confiance ou pas du tout confiance aux médicaments ?* » (Figure 14), 61 personnes ont répondu « *Tout à fait confiance* » et 17 personnes « *Plutôt confiance* », soit près de 8 personnes sur 10 font confiance aux médicaments. Cette confiance est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit des médicaments que le patient prend lui-même, avec une confiance qui s'élève à 84%.⁽²¹⁾

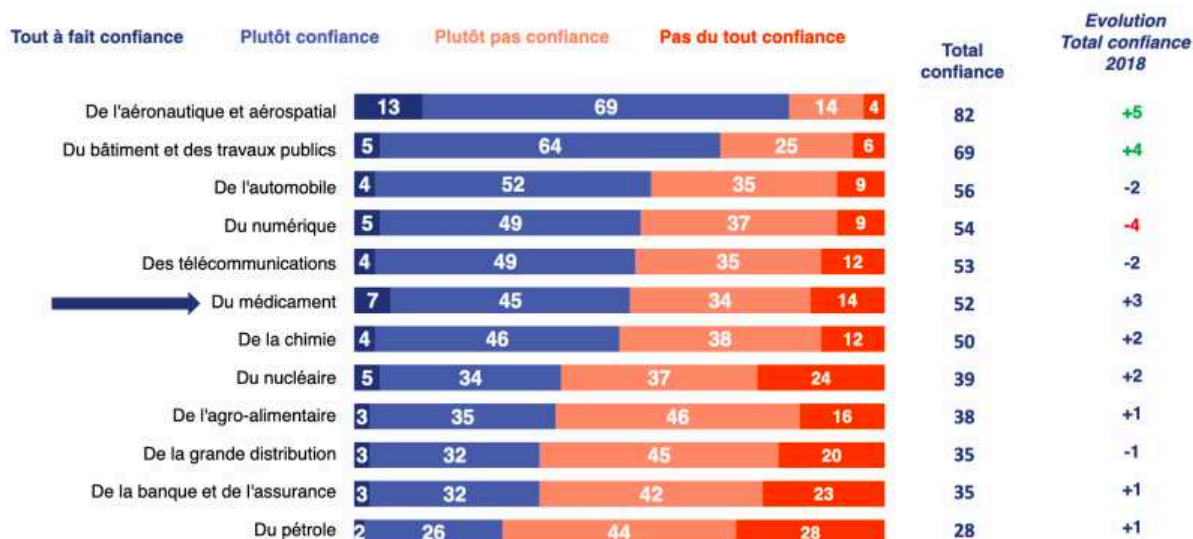
(21) Observatoire sociétal du médicament - Ipsos pour LEEM- Nov 2019.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/Ipsos%20pour%20LEEM-Smartbus%20Confiance%20secteur%20et%20m%C3%A9dicament-nov%202019.pdf>

Figure 14 : Observatoire sociétale du médicament. Réponse à la question "Faites-vous tout à fait confiance, plutôt confiance, plutôt pas confiance ou pas du tout confiance aux médicaments ?" (source : LEEM)



Cependant, cette confiance est moindre lorsqu'il s'agit de celle envers les entreprises du médicament. En effet, à la question « Diriez-vous que vous avez tout à fait, plutôt, plutôt pas ou pas du tout confiance dans les entreprises du secteur », seulement 52% des personnes ont répondu avoir confiance dans les industries pharmaceutiques (Figure 15). Ce résultat place le secteur du médicament en 6^{ème} position en terme du niveau de confiance des Français, après l'aéronautique et l'aérospatial, le bâtiment et travaux publics, l'automobile, le numérique et juste après la télécommunication. (21)

Figure 15 : Observatoire sociétale du médicament. Réponse à la question "Diriez-vous que vous avez tout à fait, plutôt, plutôt pas ou pas du tout confiance dans les entreprises du secteur ?" (source : LEEM)



(21) Observatoire sociétal du médicament - Ipsos pour LEEM- Nov 2019.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/ipsos%20pour%20LEEM-Smartbus%20Confiance%20secteur%20et%20m%C3%A9dicament-nov%202019.pdf>

Face à ces enjeux et conséquences majeures, il a été urgent et nécessaire de mettre en place des dispositifs pour diminuer le nombre de ruptures de médicaments en France et en améliorer leur gestion. Ainsi, dans une seconde partie, nous allons aborder les différents dispositifs mis en place en France au cours du temps pour pallier ces ruptures de médicaments.

Partie II : Évolution des dispositifs mis en place pour améliorer la gestion des ruptures en France

Après avoir illustré la gestion d'une rupture de médicaments grâce à un exemple (1), nous aborderons les dispositifs successifs mis en place en France pour améliorer la gestion des ruptures et tensions d'approvisionnement à savoir : le décret 2012 / Article R5124-49-1 (2), le DP-rupture (3), la mise en place des notions de MITM et PGP (4), le plan d'action du LEEM mis en parallèle avec la feuille de route 2019-2022 (5), la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 (LFSS 2020) (6) et enfin les nouveautés prévues au cours de l'année 2021 (7).

1. Tension d'approvisionnement du Lévothyrox ® de 2013 – Exemple de gestion d'une rupture en France

En 2013, Merck a connu des tensions d'approvisionnement concernant une de ses spécialités : le Lévothyrox ®, indiqué dans les cas d'hypothyroïdie. Ces tensions ont concerné différents dosages de cette spécialité. Voyons comment ce laboratoire a pris en charge ces tensions d'approvisionnement afin d'éviter une rupture.

L'entreprise a mis en place différentes actions telles que : l'augmentation de sa capacité de production, la création d'un stock de sécurité sur le site de production, l'importation d'Italie d'une spécialité équivalente avec l'accord de l'ANSM, la mise à disposition d'un numéro vert permettant de prendre contact avec les grossistes-répartiteurs / pharmacies qui étaient en rupture de Lévothyrox ® pour les approvisionner au plus vite grâce au stock de sécurité. De cette manière, en se tenant informé de leur stock, Merck a pu fournir le Lévothyrox ® à toutes les pharmacies et ainsi répondre au besoin des patients, sans trop utiliser le stock de sécurité ni même la spécialité importée d'Italie. (12)

Cet exemple témoigne des moyens que se donnent les laboratoires pharmaceutiques pour faire face à ces ruptures, pour les éviter ou y pallier. L'entreprise a notamment été proactive et a réagi très rapidement afin d'éviter une rupture.

Attachons-nous maintenant à l'examen des différents dispositifs mis en place en France pour améliorer la gestion de l'approvisionnement en médicaments et éviter les ruptures.

(12) Atelier d'information presse - Ruptures de stock et d'approvisionnement - 20/05/2014 - LEEM [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

2. Les premières mesures : Décret 2012 / Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique

En France, tous les acteurs du circuit de distribution du médicament participent à la gestion des ruptures.

Le décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, publié le 28 septembre 2012 au Journal Officiel, en application de l'article 47 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, vient renforcer le rôle des différents acteurs, à savoir celui de l'exploitant (2.1), des grossistes-répartiteurs (2.2), des pharmaciens (2.3) et vient préciser celui de l'ANSM (2.4). Dans le même cadre, l'article R5124-49-1 créé en 2012 et que nous avons abordé dans les définitions, a permis de définir la notion de rupture d'approvisionnement permettant de donner un cadre plus précis aux ruptures tout en imposant certaines obligations à l'exploitant.

2.1 Les obligations de l'exploitant

D'après l'article 4 du décret du 28 septembre 2012 et l'article R5124-49-1 du Code de la santé publique, l'exploitant a pour obligation d'informer l'ANSM par anticipation lors d'une situation de rupture potentielle ou d'une rupture avérée, afin de lui transmettre le délai supposé de la rupture, les stocks encore disponibles, le délai prévisionnel de remise à disposition ou encore l'alternative thérapeutique pouvant se substituer à la spécialité en rupture. (2)

D'autre part, d'après l'article 3 du décret, l'exploitant doit également assurer « *un approvisionnement approprié et continu de tous les établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur mentionnée au 5° de l'article R. 5124-2 afin de permettre à ces derniers de remplir les obligations prévues à l'article R. 5124-59 et de manière à couvrir les besoins des patients en France.* » (22) Ainsi, on peut déduire de cette disposition que, même si un exploitant peut fournir directement ses médicaments aux pharmacies d'officine et PUI, il a également pour obligation de fournir les grossistes-répartiteurs.

L'exploitant doit également mettre en place un centre d'appel d'urgence pour les pharmaciens d'officine, de PUI et délégués des grossistes-répartiteurs afin de permettre à ces derniers de signaler des ruptures de médicaments. Ces centres d'appel d'urgence ont pour but de répondre à tout moment à un appel en lien avec une rupture de médicaments, pour ensuite prendre en charge cette rupture et éventuellement permettre un dépannage d'urgence.

(2) Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique - Modifié par Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 - art. 3 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032926283/2016-07-23>

(22) Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883/>

Enfin, le décret oblige également l'exploitant à adresser un bilan trimestriel à l'ARS (Agence Régionale de santé) des approvisionnements en urgence et des déclarations de ruptures.

Ces différentes obligations de l'exploitant ont permis ainsi de renforcer la sécurité de la chaîne d'approvisionnement du médicament et d'être à l'origine d'une première amélioration de la gestion des ruptures. Cependant, il est important de souligner qu'elles ne sont pas toujours faciles à remplir puisque l'exploitant est très dépendant du global, de la maison mère, et n'a pas forcément la maîtrise sur la chaîne d'approvisionnement.

2.2 Les obligations des grossistes-répartiteurs

Les grossistes-répartiteurs sont des acteurs importants dans la chaîne de distribution du médicament du fait de leur proximité avec les pharmacies. C'est pourquoi, il est important que leurs actions soient encadrées.

D'une part, les grossistes-répartiteurs ont l'obligation d'informer l'exploitant de toutes ruptures, comme le précise l'article R5124-59-1 du CSP : « *L'entreprise exerçant l'activité de grossiste-répartiteur informe l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement sur un médicament dont elle assure l'achat et le stockage et dont elle n'a pas été déjà informée par celui-ci ou par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* »(23)

D'autre part, comme mentionné ci-dessus, les exploitants ont l'obligation de fournir un approvisionnement approprié aux grossistes-répartiteurs pour que ces derniers assurent leurs obligations de service public. Ces obligations sont expliquées à l'article R5124-59 du CSP et consistent notamment à détenir 9/10^{ième} des présentations des spécialités commercialisées en France, à fournir ces spécialités à toutes les officines de leur territoire sous 24h, à détenir un stock correspondant à deux semaines de consommation des officines de leur territoire et consistent également à participer à un système d'astreinte le samedi à partir de 14h et dimanche ainsi que les jours fériés.(24) Cependant, il existe des grossistes-répartiteurs, appelés « short-liner » qui ne respectent pas ces obligations et qui accentuent le risque de ruptures. En effet, ces derniers ne disposent que d'un faible assortiment de spécialités étant souvent les plus vendues et les plus rentables et les revendent ensuite à d'autres distributeurs en gros au sein de l'Union Européen. Ils profitent de cette manière du

(23) Article R5124-59-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01/>

(24) Article R5124-59 du Code de la Santé publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01/>

faible coût des médicaments en France pour les revendre à l'étranger et donc tendent à réduire les stocks de médicaments pour les patients français. Pour faire face à ces opérateurs et tenter de combattre ces pratiques, l'ANSM a infligé des sanctions financières, a été plus vigilante lors des demandes d'ouverture d'un site grossiste-répartiteur et a également renforcé les inspections sur site, lors de la première année suivant l'ouverture. A titre d'exemple, selon le site de l'ANSM, en 2018, l'agence a prononcé 5 sanctions financières d'un montant total de 480 500€ ainsi que 5 injonctions envers ces grossistes-répartiteurs « short-liner ».(25)

2.3 Les obligations des pharmaciens

D'après le décret, que ce soit un pharmacien d'officine, un pharmacien de PUI ou un pharmacien travaillant au sein d'un grossiste-répartiteur, ils ont tous pour obligation de signaler les ruptures grâce aux centres d'appel d'urgence. Cette obligation s'applique s'ils n'ont pas déjà été informés auparavant de cette rupture par l'exploitant ou l'ANSM.

2.4 L'ANSM

L'ANSM est également en première ligne impliquée dans la gestion des ruptures et doit informer les professionnels de santé des éventuelles ruptures d'approvisionnement prévues ou des ruptures effectives tout en leur précisant les recommandations en lien avec cette rupture.

Ce décret a ainsi été à l'initiative d'une première amélioration de la gestion des approvisionnements en médicaments en précisant et renforçant le rôle de chaque acteur. Un comité de suivi de ce décret a été mis en place dans le but d'établir des bilans réguliers des ruptures d'approvisionnement. Puis, dans la continuité de ce décret, en 2013, un nouvel outil a été créé : le DP-rupture.

3. Un nouvel outil : le DP-rupture

Le Dossier Pharmaceutique (DP) permet de recenser, sur la base du volontariat, pour les bénéficiaires de l'assurance maladie, tous les médicaments qui leur ont été prescrits durant les quatre derniers mois avec une particularité pour les vaccins et les

(25) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des « short-liners » - Point d'Information [Internet]. 2019 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/grossistes-repartiteurs-lansm-prend-des-mesures-a-lencontre-des-short-liners>

médicaments biologiques pour lesquels un historique de 21 ans et 3 ans respectivement sont conservés. Il représente donc un outil essentiel pour mieux sécuriser la dispensation des médicaments mais aussi améliorer la coordination entre les différents professionnels de santé.(26)

Le DP a beaucoup évolué et propose maintenant d'autres fonctionnalités, à savoir :

- le DP-Alertes pour traiter les alertes sanitaires,
- le DP-Rappels pour traiter les rappels et retraits de lots de médicaments,
- le DP-Suivi sanitaire pour permettre un suivi de la situation sanitaire
- et enfin, le DP-rupture pour les ruptures d'approvisionnement.

Nous allons donc nous pencher sur le DP-rupture et détailler son but (3.1), sa mise en place (3.2), son fonctionnement (3.3), ainsi que ses dernières évolutions (3.4).

3.1 But du DP-rupture

Le DP-rupture a été mis en place en 2013 par l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) dans le but d'améliorer la gestion des ruptures de médicaments notamment en :

- Fluidifiant la communication et la transmission d'information entre les différents acteurs du circuit de distribution du médicament ;
- Renforçant la coordination entre les différents acteurs du circuit de distribution du médicament ;
- Permettant une plus grande transparence.(3)

Le DP-rupture est financé de deux manières : d'une part par les exploitants et d'autre part par les cotisations ordinaires de la section B et C de l'ordre national des pharmaciens. (27)

3.2 Mise en place du DP-rupture

En septembre 2013, c'est d'abord une phase pilote qui se met en place fonctionnant via un site internet sécurisé et incluant 50 exploitants, 262 pharmaciens officinaux, 4 PUI et 4 grossistes-répartiteurs. Le bilan de la phase pilote étant prometteur et grâce

(3) Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(26) Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

(27) Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_o_def.pdf

aux retours des différents acteurs, en 2014, le DP-rupture est intégré à un premier logiciel de métier utilisé en officine et dénommé Winpharma. Au fil des années, le DP-rupture ne cesse d'évoluer pour être généralisé et utilisé par toutes les PUI et pharmacies d'officine via n'importe quel logiciel métier.

3.3 Fonctionnement du DP-rupture

Lorsqu'une pharmacie est dans l'incapacité de dispenser un médicament dans les 72h à un patient et qui, par définition, est donc en situation de rupture d'approvisionnement, elle signale cette rupture via le DP-rupture. Cette information est transmise au laboratoire pharmaceutique exploitant via les logiciels métier pour les officinaux et via un site internet sécurisé pour les PUI. En retour, l'exploitant leur fournit diverses informations décrites dans les textes (décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain), telles que : la date de retour prévue, les alternatives thérapeutiques...(3). Le pharmacien pourra alors décider, en relation avec le médecin, d'attendre le retour du médicament, de substituer le médicament par une alternative thérapeutique ou de prendre contact avec le laboratoire pour la gestion d'une situation d'urgence. Les ruptures concernant les MITM sont visibles par l'ANSM et le laboratoire exploitant peut également extraire des données du DP-rupture afin de les communiquer à l'ANSM.

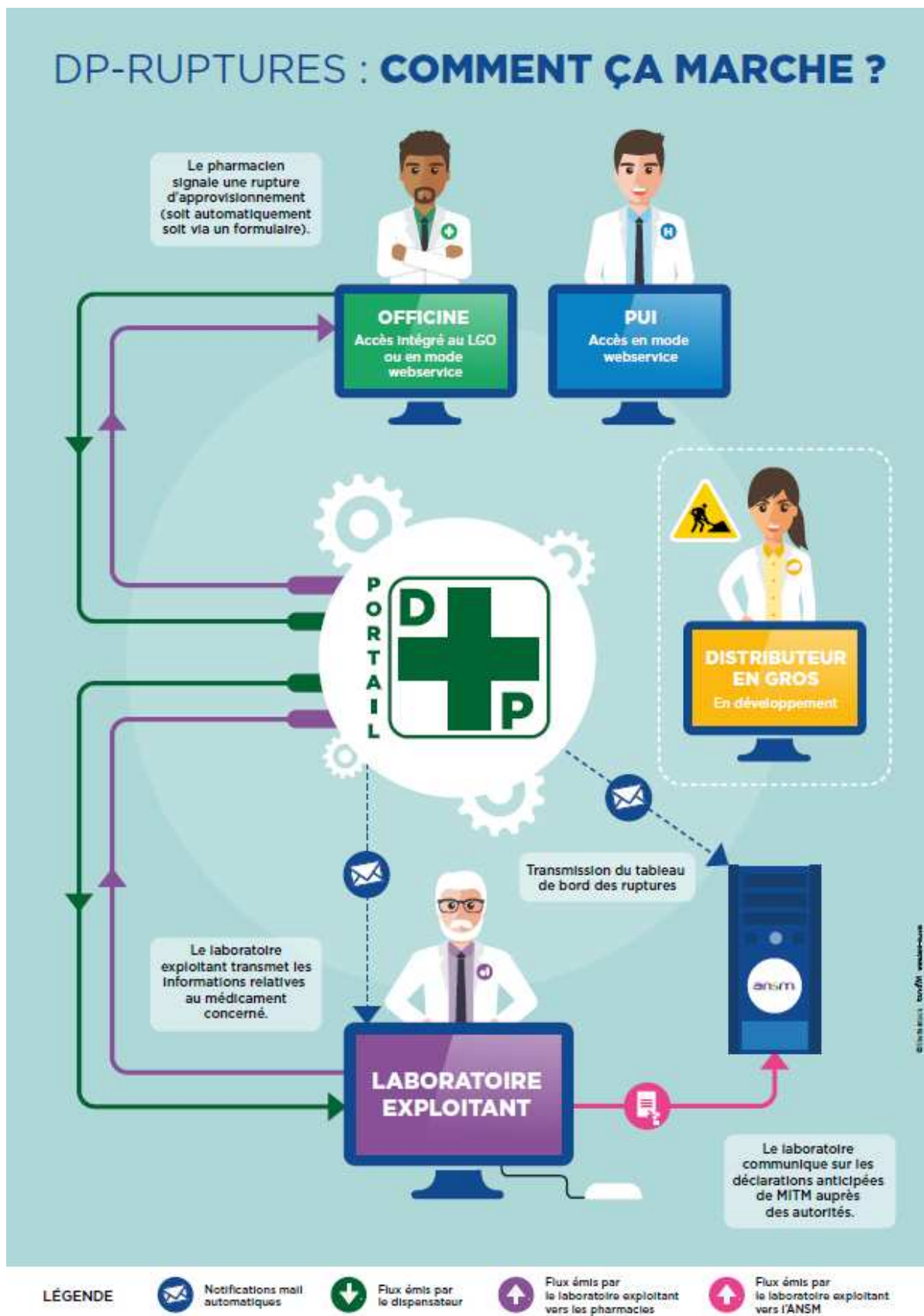
De plus, l'exploitant peut faire une déclaration « anticipée » via le DP-rupture lorsqu'il anticipe une rupture par la mise en évidence d'une tension d'approvisionnement pour en informer les différents acteurs.

Il existe donc deux interfaces que nous allons décrire : « l'interface signalement » (3.3.1) pour les pharmaciens et « l'interface exploitant » (3.3.2) pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants.(28)

(3) Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(28) Fabrice Bordas, Cyprien Duplay, Jacques Buxeraud. Ruptures de médicaments : le rôle du DP-Ruptures - ScienceDirect. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370014003759>

Figure 16 : Fonctionnement du DP-rupture selon l'Ordre National des Pharmaciens (2019) (source : CNOP)



3.3.1 L'interface signalement

L'interface signalement permet aux pharmaciens de déclarer les situations de ruptures d'approvisionnement, de manière automatique ou manuelle grâce à un formulaire. A chaque déclaration, l'exploitant est notifié via la plateforme DP-rupture. En retour, les pharmaciens obtiennent diverses informations de la part de l'exploitant, comme énoncé ci-dessus. Nous parlons dans ce cas d'informations ascendantes, puisqu'il s'agit d'une rupture constatée par les pharmaciens qui remontent l'information aux exploitants.

3.3.2 L'interface exploitant

L'interface exploitant permet aux industries pharmaceutiques, sous la responsabilité du Pharmacien Responsable, d'informer l'ANSM et les pharmaciens de tout risque de rupture anticipée ainsi que des diverses informations éventuellement disponibles telles que les délais de réapprovisionnement, les alternatives thérapeutiques. Cette interface permet également à l'exploitant de transmettre à l'ARS les moyens mis en œuvre pour pallier cette rupture et, de manière trimestrielle, de transmettre à l'ANSM un bilan sur la gestion de la rupture.

Il s'agit donc ici d'une information descendante, depuis l'exploitant vers les pharmaciens et autorités de santé.

3.4 Les dernières évolutions du DP-rupture

En 2019, les situations de ruptures transmises par les pharmaciens à l'exploitant n'étaient pas partagées avec les grossistes-répartiteurs, alors qu'ils étaient présents dans la phase pilote. Ainsi, courant 2020, l'accès au DP-rupture a été élargi à l'ensemble de la chaîne de distribution du médicament et notamment aux distributeurs et dépositaires qui ont alors eu accès à une interface du DP-rupture ressemblant à l'interface signalement.⁽²⁹⁾ Un accès au DP-rupture a également été ouvert aux ARS.

Le DP-rupture a connu encore d'autres évolutions. Les dernières grandes évolutions datent de 2020.

Tout d'abord en mai 2020, pour faire face à la pandémie de COVID-19. Auparavant, les pharmaciens des PUI n'avaient accès au DP-rupture que s'ils étaient eux-mêmes les auteurs de la déclaration. Ainsi, dans ce contexte sanitaire où les tensions d'approvisionnement étaient nombreuses, le DP-rupture a encore évolué pour permettre à tous les pharmaciens de PUI de consulter les informations sur les ruptures

(29) Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

ou tensions d'approvisionnement mises à dispositions par l'exploitant, même s'ils n'étaient pas l'auteur de la déclaration.

Une autre évolution a été la mise en place en juin 2020 du module de « dépannage d'urgence » pour les officines équipées d'un logiciel compatible en cas de conséquence grave pour le patient d'une interruption de traitement. Ce module permet aux officines d'entrer directement en contact avec le laboratoire pour demander, en cas d'urgence et via le DP-rupture, un dépannage de médicaments issu du stock de réserve de sécurité du laboratoire. (30)

Enfin, le DP-rupture a été enrichi de deux autres fonctionnalités : l'une appelée « DP-rupture 3D » permettant aux industriels de bénéficier de données détaillées de dispensation pour mieux analyser les dispensations des médicaments concernés par une tension d'approvisionnement ou rupture mais aussi pour connaître l'impact d'une tension ou rupture d'approvisionnement et ainsi vérifier l'adéquation entre dispensation et approvisionnement du marché. La deuxième fonctionnalité est la mise en place d'un processus collaboratif de communication concernant les ruptures anticipées de MITM entre les industriels, distributeurs et l'ANSM. (30)

Comme le résume la Figure 17 ci-dessous (31), nous comprenons bien que le but est de donner accès au DP-rupture à tous les acteurs participant à la chaîne de distribution du médicament. De cette manière, chacun d'entre eux pourra l'alimenter et il sera beaucoup plus simple de quantifier ces ruptures d'approvisionnement, de les qualifier en termes de classes thérapeutiques touchées et enfin il sera également beaucoup plus facile de transmettre les diverses informations concernant la durée prévisionnelle de la rupture ou les alternatives thérapeutiques à utiliser. Le DP-rupture est donc un outil essentiel permettant de mettre en relation les autorités de santé (ANSM et ARS), l'exploitant, les grossistes-répartiteurs et les pharmaciens (d'officine ou de PUI), ce qui améliore la gestion des ruptures d'approvisionnement.

(30) Lancement d'un comité de pilotage de lutte contre les pénuries de médicaments : l'Ordre engagé - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Lancement-d-un-comite-de-pilotage-de-lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-l-Ordre-engage>

(31) Formation DP rupture Laboratoires exploitants - Ordre National des Pharmaciens - 10/2014 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307468/1559863/version/1/file/Pr%25C3%25A9sentation%2BDP-Ruptures.pdf>

Figure 17 : Le portail DP-rupture en généralisation selon l'Ordre National des Pharmaciens (source : CNOP)



Nous pouvons donc en conclure que le DP-rupture est un outil innovant qui permet de véhiculer une information fiable, en temps réel, sur les ruptures d’approvisionnement à l’ensemble des acteurs de la chaîne de distribution du médicament. De cette manière les pharmaciens peuvent mieux anticiper, gérer les ruptures et être plus transparent vis-à-vis de leurs patients tout en minimisant l’impact sur leur santé.

Après le DP-rupture, la lutte contre les pénuries a connu une autre réelle avancée en 2016 via la mise en place des notions de MITM et PGP.

4. De nouvelles obligations via les Médicaments d’Intérêt Thérapeutique Majeur et Plan de Gestion de Pénurie

Suite au décret de 2012, d’autres textes sont venus renforcer les obligations de chaque acteur pour améliorer la gestion des ruptures. C’est notamment le cas de la loi du 26 janvier 2016, également appelée loi Tourraine, portant sur la modernisation de notre système de santé. Cette loi prévoit la mise en place d’un Plan de Gestion des Pénuries (PGP) lorsque la rupture concerne un Médicament d’Intérêt thérapeutique Majeure (MITM). Après avoir défini ces termes (4.1), nous allons aborder de manière plus précise ce qu’est un Plan de Gestion de Pénurie (4.2) puis les nouvelles obligations imposées par cette loi de janvier 2016 (4.3).

4.1 Définition des termes

L'article 151 de la Loi du 26 janvier 2016 définit le terme MITM « *Art. L. 5111-4 : On entend par médicaments ou classes de 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 de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.* »(32).

En 2016, l'article L. 5121-31 disposait que, lorsqu'une rupture concernant un MITM pouvait entraîner un risque grave et immédiat pour le patient (dit « MITM à caractère indispensable »), alors le titulaire de l'AMM de ce MITM devait élaborer et mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries ou PGP. Cependant, cet article a été modifié par la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, que nous aborderons au point 6. (33)

Deux listes ont été établies par les arrêtés des 26 et 27 juillet 2016 (34)(35) : une première liste mentionnant les classes thérapeutiques contenant des MITM, et une deuxième liste précisant les vaccins devant posséder un PGP. A l'aide de ces deux listes, c'est au titulaire ou exploitant d'identifier au sein de son portefeuille produit les médicaments et vaccins concernés et de communiquer cette liste à l'ANSM.

4.2 Zoom sur le PGP

Le principe du PGP a été mis en place en 2017, suite à la loi du 26 janvier 2016. A l'origine, les critères permettant d'identifier les MITM nécessitant la mise en place d'un PGP étaient définis à l'article R. 5124-49-4 du Code de la santé publique, introduit par le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016.(36) Un premier critère était notamment la disponibilité des spécialités génériques ou des alternatives thérapeutiques/médicaments équivalents au regard de la part de marché du médicament concerné et des besoins en ce médicament. Un autre critère pris en

(32) Article 151 de la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de la modernisation de notre système de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913941

(33) Article L5121-31 du Code de la Santé publique - Chapitre Ier quater: Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (Articles L5121-29 à L5121-34) [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728/

(34) 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>

(35) Arrêté du 26 juillet 2016 fixant la liste des vaccins devant faire l'objet des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=SRej_KDAUdP9pmCI9KeI6T87ciU-LSNug9vaT-wWOVU=

(36) Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434/>

compte était la fragilité de la chaîne d'approvisionnement avec par exemple le fait qu'il existait ou non un autre site de fabrication, la complexité des opérations de fabrication, de conditionnement ou de transport du médicament. Autrement dit, ces critères permettaient d'identifier les médicaments particulièrement complexes à remplacer et donc pour lesquels, au regard de les enjeux de santé publique potentiellement associés, il était important de prévoir des actions à mettre en place en cas de rupture. Avec la loi LFSS 2020 que nous verrons au point 6, depuis 2019, tous les MITM doivent maintenant faire l'objet d'un PGP. Ces critères ne sont donc plus utilisés pour déterminer quel MITM doit faire l'objet d'un PGP mais sont utilisés pour aider les titulaires et exploitants à comprendre le produit, ses fragilités et ainsi construire un PGP approprié. Quant à l'identification des médicaments répondant à la définition de MITM, c'est au titulaire et à l'exploitant de les identifier, parmi la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM. Pour cela, les titulaires et exploitant réalisent une analyse objective de leur médicament en se basant sur les indications, la population traitée et le risque ou la perte de chance que pourrait entraîner une rupture sur la santé des patients.

Le PGP est donc préparé de manière proactive par le titulaire et contient diverses informations sur la spécialité. Pour aider les entreprises dans la rédaction de leur PGP, le LEEM a établi des informations types pouvant figurer dans un PGP (37), dont notamment :

- Les informations générales avec le nom du produit, sa classe thérapeutique, mais aussi son usage, les conséquences d'une rupture sur le patient...
- Une analyse de risque reprenant les éléments de fragilité de la fabrication à la distribution comme par exemple les sources d'approvisionnement des matières premières, le nombre de site de fabrication, les étapes critiques à la fabrication, la complexité de la chaîne d'approvisionnement...
- Une surveillance accrue et des mesures à entreprendre :
 - o Une surveillance grâce au stock de sécurité et seuil d'alerte. Le stock de sécurité est, selon le LEEM, « *la quantité de stock prévue pour se protéger contre les fluctuations de la demande ou des approvisionnements* » alors que le seuil d'alerte est défini comme le stock « *à partir duquel on considère que le risque potentiel de rupture nécessite une attention voire des actions particulières* » et est donc inférieur au stock de sécurité.
 - o Des mesures préventives si un risque de rupture est décelé, afin d'éviter le passage à une réelle rupture. Ces mesures peuvent être un contingentement, c'est-à-dire fixer une quantité maximale de dose à délivrer par semaine entre les différents grossistes-répartiteurs ou mettre en place un programme d'allocation, c'est-à-dire limiter la distribution de médicaments selon certains critères médicaux.

(37) LEEM. Informations-type pouvant être intégrées au PGP

- Des mesures correctives pour pallier à un rupture effective telles que le report vers un autre dosage, une autre forme pharmaceutique, une alternative thérapeutique, un générique disponible en France ou même une spécialité importée.

Ce document disponible en annexe 1 est donc une réelle aide pour les industries pharmaceutiques exploitant. De cette manière, en cas de risque de rupture, les différents départements de l'entreprise utiliseront cet outil d'aide à la décision afin de mieux gérer la situation et de limiter son impact. Cet outil sera complété par des lignes directrices de l'ANSM sur les PGP dont la publication est attendue dans les prochains mois et dont le sujet est abordé au point 7.1.

4.3 Nouvelles obligations

La Loi du 26 janvier 2016 a renforcé le rôle de l'exploitant (4.3.1), du grossiste-répartiteur (4.3.2) et a précisé celui de l'ANSM (4.3.3) en ce qui concerne les ruptures des MITM.

4.3.1 L'exploitant

Comme l'indique l'article L5121-32, créé par la loi du 26 janvier 2016, la déclaration d'une rupture relève de la responsabilité du laboratoire pharmaceutique qui doit déclarer toutes ruptures ou risques de ruptures de stock concernant un MITM à l'ANSM.

De manière plus précise, en cas de risque de rupture ou de rupture d'un MITM, l'exploitant a l'obligation de prévenir sans délai l'ANSM tout en lui fournissant diverses informations telles que le délai supposé de la rupture, les stocks encore disponibles, le délai prévisionnel de remise à disposition. Il doit également en informer les patients et professionnels de santé.

Cette déclaration se fait à l'aide d'une fiche de déclaration qui est disponible sur le site de l'ANSM et qui doit lui être renvoyée. Cette fiche de déclaration se compose de deux volets (cf annexe 2) : un premier volet concernant les informations immédiatement disponibles et un deuxième volet concernant les informations complémentaires à fournir dans un deuxième temps, maximum sous 48h pour les MITM à caractère indispensable ou sous 5 jours pour les autres, selon le « *GUIDE D'AIDE à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)* » (document non encore mis à jour d'où la notion de MITM à caractère indispensable). Le premier volet concerne des informations générales à propos de l'exploitant mais aussi du produit en cause, de son indication, des alternatives, de la cause de rupture etc.. alors que le deuxième volet contient des informations plus précises sur la possibilité de report vers d'autres dosages, formes ou autres spécialités mais aussi sur la présence d'un PGP.

(38) Cependant, cette fiche de déclaration deviendra bientôt obsolète puisque l'ANSM souhaite aller vers une déclaration dématérialisée des ruptures courant mai 2021 (abordé au point 7).

Ensuite, le laboratoire pharmaceutique doit mettre en place des solutions alternatives, les mesures établies dans son PGP ainsi que des mesures d'accompagnement et d'information des patients et professionnels de santé.

De plus, l'exploitant doit gérer et suivre ses stocks pour connaître le nombre de spécialités supplémentaires nécessaires pour pallier cette rupture et ainsi augmenter sa production en conséquence. Il doit ensuite contrôler la distribution de la spécialité pour assurer une répartition équitable au niveau national et éventuellement privilégier les patients prioritaires.

Si l'exploitant est dans l'incapacité de produire plus et est dans le cas d'une rupture totale, il a pour obligation d'identifier des alternatives thérapeutiques commercialisées en France ou de définir des médicaments équivalents non commercialisés en France pour les importer et couvrir les besoins. Cette obligation d'importation a d'ailleurs été renforcée plus récemment, dans la LFSS 2020, que nous aborderons au point 6 de cette partie.

4.3.2 Le grossiste-répartiteur

La loi du 26 janvier est également venue compléter les obligations de services publics des grossistes-répartiteurs. En effet, selon l'article L.5124-17-3, un grossiste-répartiteur peut exporter des médicaments à l'exception des MITM : *« Lorsque le grossiste-répartiteur a rempli ses obligations de service public prévues à l'article L. 5124-17-2, il peut vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'exportation des médicaments. Il ne peut pas vendre des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-30 en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation. »*(32)

(32) Article 151 de la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de la modernisation de notre système de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913941

(38) ANSM. GUIDE D'AIDE à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

4.3.3 L'ANSM

L'ANSM, quant à elle, va venir au soutien de l'action du laboratoire pharmaceutique tout en assurant une communication avec les divers interlocuteurs.

Tout d'abord, en lien avec le laboratoire pharmaceutique, elle donnera ou non son accord à l'importation des médicaments équivalents proposés par l'entreprise, elle examinera le plus rapidement possible les demandes du laboratoire concernant les dérogations ou les changements, elle suivra les stocks en médicaments de l'entreprise ainsi que ses approvisionnements et pourra également se tourner vers un autre laboratoire pharmaceutique afin de lui demander son aide pour augmenter la production de la spécialité en rupture.

D'autre part, en lien avec les praticiens, elle analysera et évaluera le risque pour les patients liés à l'indisponibilité du médicament et surveillera le contingentement ville/hôpital.

En termes de communication, elle informera en temps réel les professionnels de santé et les patients sur la situation et la gestion de la rupture et pourra également participer, au niveau européen, aux travaux de prévention et de gestion des ruptures que nous aborderons dans la **PARTIE III. (5)(10)(32)**

Ces dernières années, le LEEM et le ministère de la santé se sont également penchés sur la problématique des ruptures de médicaments pour trouver de nouvelles solutions.

5. Le plan d'action du LEEM, source d'inspiration pour la feuille de route 2019-2022

Le LEEM, ou autrement dit Les entreprises du médicament, est un syndicat comptant plus de 260 entreprises adhérentes qui a pour but de représenter l'industrie du médicament. Ainsi, le LEEM a pour mission de défendre les industries pharmaceutiques, de négocier avec des partenaires sociaux, mais aussi de discuter avec l'État de diverses politiques en lien avec les médicaments.

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

(10) Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>

(32) Article 151 de la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de la modernisation de notre système de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913941

Le LEEM se mobilise depuis plusieurs années afin de réduire les ruptures de médicaments en collaborant avec l'ANSM et les industries pharmaceutiques. En 2018, face à l'augmentation de nombre de ruptures de médicaments, le LEEM a décidé d'agir et de mettre en place un plan d'action en lien avec les industriels participant à la chaîne de distribution du médicament.

Un an plus tard, en juillet 2019, Agnès Buzin, à ce moment ministre des Solidarités et de la Santé, a écrit une feuille de route visant à mieux prévenir et gérer les ruptures de médicaments, intitulée « *Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France* ». Certaines actions proposées par le LEEM y sont reprises.

Nous allons ainsi dans cette partie étudier le plan d'action du LEEM qui se présente en 6 axes tout en le mettant en parallèle avec les actions énoncées dans la feuille de route 2019-2022. Ainsi nous verrons en premier lieu des actions similaires entre le plan d'action du LEEM et la feuille de route 2019-2022 à savoir : les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (5.1), la communication au sein de la chaîne de distribution du médicament (5.2), la stratégie nationale et européenne (5.3) puis nous terminerons avec des actions plus spécifiques à la feuille de route 2019-2022 (5.4).

5.1 Les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS)

Une des mesures proposées par le LEEM est de définir une liste de médicaments, plus restreinte que celle des MITM, dénommée les Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique (MISS). Cette liste engloberait les médicaments permettant de traiter une pathologie grave, sans alternative thérapeutique et qui pourrait donc entraîner un risque vital et immédiat pour les patients en cas de rupture. Autrement dit, il s'agirait ici des médicaments vraiment indispensables et irremplaçables. Cette liste serait établie grâce à différents critères tels que le besoin en médicaments au vu du nombre de patients traités versus le nombre de médicaments disponibles sur le marché français mais aussi le risque pour les patients en cas de rupture. (5)

Le LEEM est également d'avis de mettre en place un PGP « renforcé » pour ces MISS pour mieux prévenir et gérer les ruptures de ces médicaments avec par exemple un stock de sécurité disponible en France ou un suivi des stocks plus intense. Nous verrons d'ailleurs dans le point 6 concernant la LFSS 2020 que ce stock de sécurité est maintenant imposé.

Sans mentionner le terme de MISS mais plutôt celui de MITM, l'action 14 de la feuille de route 2019-2022 d'Agnès Buzin, concernant les PGP, est similaire. Il est indiqué notamment la mise en place de PGP « renforcé » vis-à-vis des MITM ou autres

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

médicaments ayant déjà subis de nombreuses ruptures, avec une potentielle participation des patients pour évaluer ces PGP. De plus, afin d'homogénéiser les PGP, Agnès Buzin a stipulé que l'ANSM élaborera un document sur la mention des solutions alternatives et l'analyse de risque, document qui sera officiel et opposable.
(29)

Un deuxième axe proposé par le LEEM est de revoir les appels d'offres hospitaliers et le prix des médicaments MISS en ville.

Comme énoncé en **PARTIE I**, une des causes de ruptures de médicaments à l'hôpital est la faible diversité de fournisseurs pour un médicament. C'est pourquoi, dans son plan d'action, le LEEM voulait imposer des appels d'offres multi-attributaires avec un volume de vente minimum pour chaque fournisseur afin d'avoir un approvisionnement continu. Parmi les actions de la feuille de route 2019-2022, l'action 15 vise également à diversifier les sources d'approvisionnement des médicaments à l'hôpital. Agnès Buzin propose également la mise en place d'entrepôts centraux au niveau des groupements hospitaliers de territoire (GHT) afin de réduire les pénuries dans les établissements de santé.(29)

Concernant la dispensation des médicaments en ville, le LEEM souhaiterait échanger avec le CEPS afin d'éviter une diminution trop importante des prix de ces MISS pour éviter un export vers les autres pays européens où les prix sont plus élevés. L'action 19 de la feuille de route 2019-2022 tient compte également du prix de revient industriel pour les médicaments anciens de type injectables dont le prix diminue mais dont le coût de production ne cesse d'augmenter avec l'accroissement des normes. Le but étant de mieux appréhender ce prix de revient industriel pour assurer l'approvisionnement de ces médicaments indispensables.

Enfin, une troisième mesure concernant ces MISS souhaitée par le LEEM est une production basée en France ou en Europe pour mieux appréhender les lignes et sites de production. Ainsi, cette mesure permettrait de diminuer la dépendance des industries pharmaceutiques vis-à-vis des pays fournisseurs et de leur contexte politique et environnemental. Pour les cas où une relocalisation du site de production devrait être encouragée, le LEEM envisage d'identifier des mesures d'aides financières. La feuille de route reprend également cette idée d'incitations fiscales et financières pour renforcer l'attractivité de la France et aboutir à une relocalisation des sites de production en France.

(29) Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

5.2 Améliorer la communication au sein de la chaîne de distribution du médicament pour améliorer la gestion des ruptures ou tensions d'approvisionnement

Le LEEM a énoncé, comme quatrième axe de son plan d'action, sa volonté de renforcer le partage d'informations entre les différents acteurs. Ce partage d'informations s'effectuerait tout d'abord entre pharmaciens responsables pour s'informer des ruptures ou risques de ruptures et donc d'un éventuel recourt à une alternative thérapeutique d'un autre laboratoire. D'autre part, le LEEM souhaite créer une base regroupant les stocks des MISS, accessible à tous les acteurs de la chaîne de distribution du médicament, pour optimiser le partage d'informations, y compris avec les professionnels de santé.

De manière analogue, Agnès Buzin a évoqué dans la feuille de route 2019-2022 la mise en place « *d'une cellule de coordination de l'information sur la disponibilité des médicaments gérée par les instances représentatives des fabricants et exploitants de médicament* » pour renforcer le partage de l'information.(29)

Cette meilleure communication permettrait un meilleur encadrement et une meilleure gestion des situations de ruptures ou tensions d'approvisionnement, cinquième axe du plan d'action du LEEM. Pour cela le LEEM souhaite optimiser l'utilisation du DP-rupture, revoir les pratiques de distribution et notamment limiter l'exportation parallèle en informant de manière précoce les grossistes-répartiteurs d'une situation de ruptures ou de tensions d'approvisionnement.

Cette volonté d'améliorer la communication a été reprise dans l'axe 1 de la feuille de route 2019-2022 intitulé « *Transparence, partage et qualité des données relatives aux stocks et flux de médicaments au profit d'une meilleure communication* » qui souhaite également optimiser l'utilisation du DP-rupture en le rendant accessible à tous les acteurs, y compris les grossistes-répartiteurs et dépositaires.

Ces informations partagées et mutualisées entre tous les acteurs pourraient permettre de mieux gérer ou prévenir les ruptures. Elles permettraient également de fournir une information précise et fiable aux professionnels de santé qui pourraient la transmettre aux patients, permettant ainsi de diminuer l'impact des ruptures sur la santé des patients, comme énoncé en **PARTIE I**. En effet, en fournissant des informations factuelles, en temps réel aux patients et une date de retour approximative, cela éviterait l'automédication et la prise d'un autre médicament sans avis d'un professionnel de santé. En ce sens, une autre action proposée par Angès Buzin est de renforcer la formation des pharmaciens sur les messages à délivrer aux patients en cas de rupture.

(29) Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

5.3 Stratégie nationale et européenne

Étant donné le caractère européen des ruptures, le LEEM propose une harmonisation des définitions, des pratiques et de la gestion des ruptures entre la France et les autres pays de l'Europe. Une des solutions proposées pour aboutir à cela est par exemple d'harmoniser les conditionnements primaires et les mentions y figurant pour permettre un conditionnement multi-pays et l'importation plus rapide de médicaments en cas de ruptures.

Agnès Buzin soutenait cette idée d'harmonisation européenne dont les prémices peuvent se voir via la création d'un groupe de travail intitulé SPOC system (Single Point Of Contact System), mis en place par l'Agence Européenne de Médicament (EMA) et dont nous reparlerons en **PARTIE III**. L'objectif étant d'avoir une communication européenne et un partage d'informations sur les situations de tensions d'approvisionnement et de ruptures.

Le LEEM est donc porteur de plusieurs propositions pour améliorer la gestion des ruptures de médicaments et souhaite un pilotage national de son plan d'action avec une supervision interministérielle et la participation de tous les acteurs de la chaîne de distribution du médicament. Comme nous avons pu le voir, plusieurs de ces actions ont été reprises, un an après, dans la feuille de route d'Agnès Buzin qui a mis en place un comité de pilotage (COPIL) chargé d'établir une stratégie de lutte et de prévention contre les ruptures de médicaments. Le COPIL est composé de multiples acteurs, à savoir : les autorités de santé et agences sanitaires (ANSM, ARS, HAS), les administrations du ministère chargé de la santé (Direction Général de la Santé, Direction Générale de l'Offre de Soins etc..) et autres ministères impliqués (Ministère de l'économie, des Finances etc...), les représentants des industriels tels que le LEEM, les associations de patients, les différents ordres des professionnels de santé et les sociétés savantes. Une cellule stratégique appelée « task force » pourra être mise en place afin que les différents acteurs interministériels et les membres du COPIL concernés puissent se concerter.

La feuille de route proposée par Agnès Buzin présente également de nouvelles actions, non reprises du plan d'action du LEEM, dans l'optique de lutter contre les ruptures de médicaments.

5.4 Autres actions proposées par la feuille de route 2019-2022

D'autres actions portant sur les médicaments à fort risques de pénuries (**5.4.1**) mais également sur le rôle de l'ANSM (**5.4.2**) sont proposées dans la feuille de route 2019-2022.

5.4.1 Médicaments à fort risque de pénuries

Les actions 11 et 12 de la feuille de route 2019-2022 incitent à sécuriser l'approvisionnement en médicaments à fort risque de pénuries, à savoir les anticancéreux mais également les antibiotiques. Dans ce contexte, Agnès Buzin incite le conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) à continuer son travail afin de mettre en place des recommandations de priorisation et autres modalités pour agir au plus vite en cas de tensions ou ruptures de médicaments. Concernant les antibiotiques, lors du Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF), les industriels et les pouvoirs publics se sont donnés l'objectif d'établir des propositions concrètes afin de limiter les ruptures des antibiotiques les plus touchés.

5.4.2 Renforcer le rôle de l'ANSM

L'action 18 de l'axe 3 de la feuille de route 2019-2022 prévoit de renforcer la capacité de sanctions de l'ANSM via des bases juridiques afin d'obliger les industriels à respecter leurs obligations en matière de ruptures. Des programmes d'inspections ont également été mis en place courant 2019 grâce à cette feuille de route, notamment pour inspecter les grossistes-répartiteurs appelés « short-liner » qui ne respectent pas les obligations de services publics accentuant ainsi le risque de ruptures, comme énoncé au point **2.2** de la **PARTIE I**.

Certaines de ces nouvelles actions proposées par le LEEM et l'ancienne ministre des Solidarités et de la Santé ont été reprises dans la Loi de financement de la sécurité sociale 2020 que nous allons aborder dans la partie suivante.

Pour les autres propositions présentes dans la feuille de route 2019-2022, il convient de se demander si le ministre des Solidarités et de la Santé actuel, Olivier Véran, poursuivra les idées de l'ancienne ministre Agnès Buzin. Pour le moment, il semblerait s'aligner avec certaines actions de cette feuille de route puisqu'il a présenté un plan d'action du Gouvernement pour la relocalisation des industries de santé en France courant juin 2020. (39)

(39) Communiqué de Presse : Olivier VERAN et Agnès PANNIER-RUNACHER présentent le plan d'action du Gouvernement pour la relocalisation des industries de santé en France - 18/06/2020 [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://minefi.hosting.augure.com/Augure_Minefi/r/ContenuEnLigne/Download?id=3131D866-B8A6-487A-92CE-C9F9FDE9CC2D&filename=2214%20-%20CP%20Plan%20d%27action%20Industries%20de%20Sant%C3%A9.pdf

6. Loi de financement de la sécurité sociale 2020

Promulguée le 27 décembre 2019, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 (LFSS 2020) vient renforcer la gestion des ruptures de médicaments. L'article 48 de la LFSS 2020 (40) pose de nouvelles obligations qui s'imposent en particulier à l'exploitant concernant les MITM (6.1), la constitution d'un stock de sécurité (6.2) et l'obligation d'approvisionnement d'une solution alternative (6.3). Au-delà, la LFSS associe à ces points des sanctions financières en cas de manquement (6.4).

6.1 MITM

Comme énoncé précédemment, l'article L. 5121-31 du CSP a été modifié par la LFSS pour 2020, et pose désormais que les titulaires et exploitants doivent élaborer un PGP pour tous les MITM. En d'autres termes, ce ne sont plus seulement que certains MITM à caractère indispensable qui, sur la base d'une analyse de risque pour les patients, doivent faire l'objet d'un PGP, mais bien désormais tous les MITM sans distinction.(33)

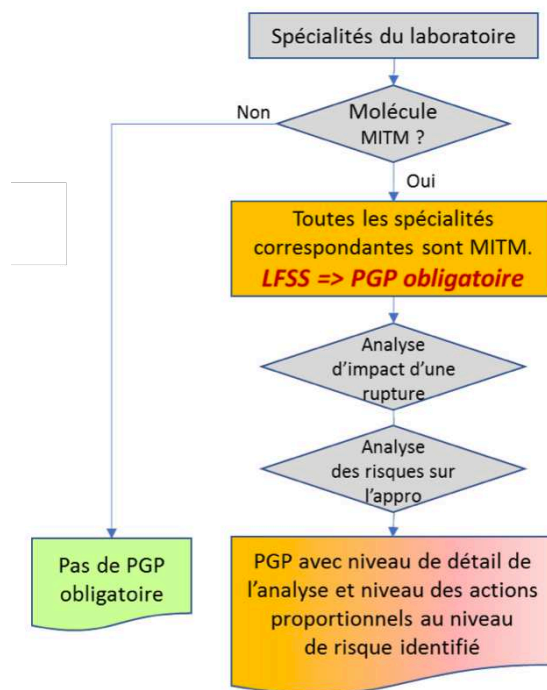
La Figure 18 issue du forum des ruptures du LEEM (41) représente l'arbre décisionnel et les actions qui en découlent lorsque le laboratoire souhaite commercialiser un MITM. Comme énoncé précédemment, en fonction des listes mises à leur disposition et de la définition, le titulaire détermine si son médicament correspond à un MITM. Dans l'affirmative, il a alors l'obligation d'établir un PGP, d'analyser l'impact d'une rupture en fonction des différentes alternatives, de l'importance de la spécialité dans son marché puis d'analyser les risques sur l'approvisionnement en se préoccupant des maillons de la chaîne les plus fragiles.

(33) Article 151 de la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de la modernisation de notre système de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913941

(40) Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0300 du 27/12/2019 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HRyO9GIQE-_ciXLkQ5QPzFW-c5JqEb-SEAz0MfC1vU=

(41) LEEM. Forum Rupture. 2020 oct 15.

Figure 18 : Plan de gestion de pénurie pour les MITM établi par la LFSS 2020 (source : LEEM)



L'article L. 5121-33 a également été modifié pour préciser que les titulaires et exploitants doivent informer l'ANSM de toutes ruptures ou risques de ruptures concernant un MITM « dès qu'ils en ont connaissance » et reprend les différentes obligations : « Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné à l'article L. 5121-31. Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » (40)

6.2 Constitution d'un stock de sécurité

Une autre mesure consiste en la formation d'un stock de sécurité d'au maximum quatre mois par les industries pharmaceutiques exploitant pour tous leurs médicaments. L'article 48 de la LFSS pour 2020 est venu ainsi compléter l'article L.5121-29 du CSP de la manière suivante : « A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de sécurité destiné au marché national et situé sur le territoire français, sur celui d'un

(40) Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0300 du 27/12/2019 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HRyO9GIQE-_ciXLkQ5QPzFW-c5JqEb-SEAz0MfCl1vU=

autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » (40) Le nombre de mois de couverture du stock de sécurité a été défini par le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, applicable au 1^{er} septembre 2021.

Ce décret reprend la définition de stock de sécurité et vient préciser la mise en application de la LFSS 2020 : *« On entend par stock de sécurité, le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-après, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles. » (42).*

Dans ce décret l'obligation d'établir un stock de sécurité pour tous les médicaments est portée à deux mois de stock pour les MITM, un mois pour les médicaments non MITM *« contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé »* et une semaine de stock pour les autres médicaments non MITM (42). Sur décision du directeur général de l'ANSM, le seuil du stock de sécurité peut être adapté. Pour les médicaments dont la durée de conservation est incompatible avec le stock fixé, pour les spécialités dont la production est adaptée à chaque patient ou est à base de produits d'origine humaine, pour les spécialités saisonnières ou correspondant à un gaz à usage médical, la durée pourrait être revue à la baisse. A l'inverse, pour les médicaments subissant régulièrement des tensions d'approvisionnement ou des ruptures, notamment dans les deux années précédentes, un stock de sécurité supérieur à deux mois pourrait être demandé, dans la limite de 4 mois.

6.3 Obligation d'approvisionnement d'une solution alternative

Comme mentionnée au point 4 de cette **PARTIE II**, tout exploitant et tout titulaire d'un MITM doit informer l'ANSM des ruptures ou risques de ruptures et mettre en place un Plan de Gestion du Risque (PGP). L'article 48 de la LFSS 2020 vient renforcer cette

(40) Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0300 du 27/12/2019 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HRyO9GIQE-_ciXLkQ5QPzfW-c5JqEb-SEAz0MfCI1vU=

(42) Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

notion en imposant l'importation d'une solution alternative. L'article L. 5121-33 du CSP a ainsi été rédigé et mentionne que « [...] le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, faire procéder par l'entreprise pharmaceutique défailante à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture de stock. »(40)

De plus, cet article précise que l'importation sera à la charge de l'exploitant et qu'il devra assumer financièrement le différentiel de prise en charge par l'assurance maladie. Autrement dit, l'exploitant devra prendre en charge la différence entre le montant remboursé par l'assurance maladie de la spécialité importée et celui de la spécialité en rupture de stock commercialisée en France, et versera cette somme à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Dans ce cas, les pharmaciens d'officine pourront dispenser au détail ces médicaments importés, suite à la décision du directeur de l'ANSM.

6.4 Renforcement des sanctions financières

L'article L. 5423-9 du CSP est ajouté pour renforcer les sanctions financières imposées en cas de manquements des exploitants à leurs obligations en termes d'approvisionnement et de gestion des ruptures de stock. Parmi les manquements soumis à une sanction financière nous pouvons relever les suivants :

- Ne pas constituer un stock de sécurité ;
- Refus d'importer une spécialité ;
- Ne pas informer l'ANSM de toutes ruptures ou risques de ruptures d'un MITM ;
- Décider d'arrêter la commercialisation d'une de ses spécialités tout en sachant qu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques et sans en informer l'ANSM ;
- Ne pas mettre en place un PGP suffisant pour prévenir les ruptures de stocks d'un MITM... (40)

Si l'exploitant manque à ses obligations, l'ANSM peut lui imposer une astreinte journalière jusqu'à la mise en conformité, en plus d'une sanction financière. Cette astreinte ne peut excéder 30% du chiffre d'affaire journalier moyen réalisé par l'entreprise en France.

(40) Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0300 du 27/12/2019 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HRyO9GIQE-_ciXLkQ5QPzFW-c5JqEb-SEAz0MfCI1vU=

La LFSS 2020 vient donc renforcer les mesures liées à la gestion des ruptures de médicaments afin de les éviter ou à tout le moins de mieux les gérer.

Ainsi, les outils et dispositions légales et réglementaires permettant de mieux lutter contre les pénuries de médicaments ne cessent de se multiplier et des nouveautés devraient encore arriver en 2021.

7. Des nouveautés prévues en 2021

Pour le moment, trois nouveautés sont attendues en 2021, à savoir la publication de lignes directrices par l'ANSM sur les PGP (7.1), la mise en place d'un portail dématérialisé de déclaration de l'ANSM (7.2) ainsi qu'une plateforme de gestion mutualisée des données de stock créée par le LEEM. (7.3).

7.1 Lignes directrices de l'ANSM sur les PGP

L'ANSM prévoit de publier des lignes directrices ainsi qu'un modèle concernant les PGP, sur la base des recommandations du LEEM, contenant :

- Une partie administrative
- Une partie sur l'appréciation des risques de ruptures
- Une partie sur les moyens de maîtrise prévus pour prévenir et lutter contre les ruptures
- Une partie sur les mesures de gestion en cas de risques de ruptures ou de ruptures de médicaments. (41)

Ces lignes directrices devraient également spécifier les modalités de mise à disposition des PGP par l'exploitant à l'ANSM. En effet, actuellement la liste des MITM et donc la liste des médicaments possédant un PGP est transmise à l'ANSM mais pas forcément le contenu de ces PGP. Les PGP détaillés peuvent être pour le moment demandés par l'ANSM lors d'une déclaration de rupture ou risque de rupture ou lors d'inspections mais ne sont pas systématiquement transmis. Ceci pourrait changer à la publication de ces lignes directrices avec notamment une transmission annuelle des PGP à l'ANSM.

7.2 Portail dématérialisé de déclaration des ruptures

En parallèle, l'ANSM développe un portail dématérialisé de déclaration dénommé Trustmed.

(41) LEEM. Forum Rupture. 2020 oct 15.

Actuellement le signalement des ruptures ou risques de rupture à l'ANSM se fait via un formulaire de déclaration, contenant 2 volets, comme énoncé au point 4.3 de la partie II.

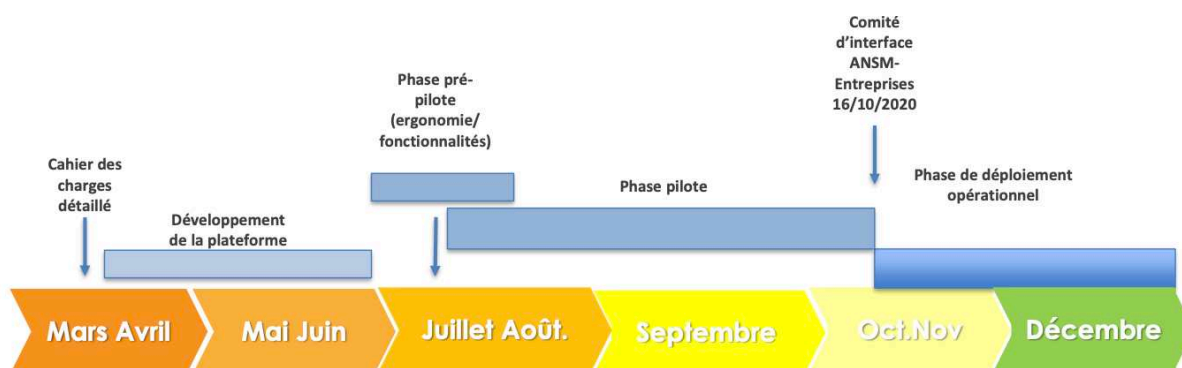
L'ANSM souhaite lancer courant mai 2021 un portail dématérialisé de déclaration des ruptures ou tensions d'approvisionnement. De ce fait, le formulaire de déclaration disparaîtrait pour laisser place à ce portail au sein duquel les déclarations seront à effectuer dès que le niveau de stock serait inférieur au stock de sécurité obligatoire. (41)

7.3 Plateforme de gestion mutualisée des données de stock

Actuellement, les données de stock des industries pharmaceutiques sont envoyées à l'ANSM sous forme de tableaux excel, rendant cet envoi peu aisé et peu sécurisé. Le LEEM, en lien avec le Gemme (Générique même médicament) et le LEMI (Laboratoires des médicaments d'importation parallèle), a donc souhaité mettre en place une plateforme pour sécuriser mais aussi faciliter la transmission des données de stock à l'ANSM, initiative prise à la suite d'une réflexion concernant la crise des corticoïdes.

Cette plateforme, dénommée TRACStocks (Traçabilité, Risque Anticipation Consolidation des Stocks), est en cours de développement comme nous le montre la Figure 19 ci-dessus et devait débiter une phase de déploiement opérationnel depuis octobre 2020. (41) Cette phase a en réalité débuté début décembre 2020 avec des médicaments utilisés en réanimation dans le cadre de la COVID-19, tels que les curares (cisatracurium, atracurium), mais aussi des anesthésiques (propofol) ou même des antibiotiques (amoxicilline), représentant au total des spécialités de 14 laboratoires. Cette plateforme devrait s'étendre à d'autres MITM courant 2021 dans le but, *in fine*, de remplacer tous les fichiers Excel actuellement adressés à l'ANSM.

Figure 19 : Planning 2020 des travaux de développement de la plateforme de gestion mutualisée des données de stock (source : LEEM)



(41) LEEM. Forum Rupture. 2020 oct 15.

Cette plateforme sécurisée de gestion mutualisée des données de stock permettra ainsi de collecter et mutualiser les données de stock de médicaments des entreprises « *via un tiers de confiance dans les situations de tensions affectant plusieurs médicaments indispensables* » (43), tout en garantissant la confidentialité des données. Selon le LEEM, trois conventions seront établies dans le but de sécuriser le cadre juridique :

- Convention-cadre avec l'ANSM pour fixer les conditions d'utilisation de la plateforme
- Contrat entre le Leem, GEMME, LEMI et le tiers de confiance
- Convention-cadre entre chaque entreprise et le prestataire.

Chaque utilisateur aura une vue différente des données notamment pour garantir la conformité de la plateforme au droit de la concurrence. Par exemple, le laboratoire pharmaceutique pourra avoir une vision individuelle de ses données mais aussi une vision consolidée non détaillée des données du stock lorsque plus de deux laboratoires seront concernés par la rupture. L'ANSM quant à elle pourra avoir accès à ces données consolidées non détaillées mais aussi à une vision consolidée détaillée pour chaque laboratoire.

Sur cette plateforme, certains champs seront pré-remplis tels que le nom des spécialités, le dosage, la forme pharmaceutique, le nom du titulaire ou de l'exploitant, les codes CIP etc.. Le laboratoire viendra alors compléter ces informations par les stocks à date, les approvisionnements pour les périodes à venir etc..

En d'autres termes, cette plateforme permettrait de fluidifier et améliorer les échanges entre l'ANSM et les laboratoires concernés mais aussi de réaliser une synthèse des données de vente et de l'état du marché pour évaluer les besoins et même pour simuler l'état du marché. Cette plateforme permettrait ainsi de réaliser des tableaux de suivi périodique des niveaux de stock de médicaments dans l'objectif d'anticiper, de prévenir et de mieux gérer les tensions d'approvisionnement ou ruptures de médicaments ainsi que leurs impacts sur les patients.

Grâce à cette plateforme, il serait donc possible d'avoir une vue d'ensemble sur l'état du marché, la couverture des stocks et donc de faire des prévisions des approvisionnements nécessaires.

(43) Martin D, Mounier C, Chapel E, Celli B, Le-Saulnier C, Ratignier C. Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments – 2020-02 Séance du vendredi 16 octobre 2020 à 14h00 (par téléconférence).

Pour conclure, nous avons pu voir dans cette partie que la France a mis en place de nouveaux outils mais aussi de nouvelles dispositions légales afin d'améliorer la gestion des pénuries de médicaments. Entre les déclarations de ruptures à l'ANSM, les centres d'appel d'urgence, la mise en place de PGP, la mise en place d'un stock de sécurité, l'importation d'alternatives thérapeutiques et d'autres obligations, l'industrie pharmaceutique est très impliquée dans la gestion des ruptures de médicaments en France. Nous allons maintenant, dans une dernière partie, analyser l'efficacité, la faisabilité de ces dispositifs puis les comparer à ceux mis en place en Europe et à l'international.

Partie III : Analyse des dispositifs en place en France et comparaison avec la gestion des ruptures en Europe et à l'international

Après avoir analysé et discuté de l'efficacité et la faisabilité des dispositifs en place en France pour lutter contre les pénuries de médicaments (1), nous verrons dans un deuxième temps comment sont gérées les ruptures en Europe (2) pour ensuite aborder dans une troisième partie les dispositifs présents dans d'autres pays du monde, comme aux États-Unis tout en prenant en compte les recommandations mondiales (3).

1. Analyse des dispositifs en place en France et solution prometteuse

Comme nous avons pu le voir dans la **Partie II**, de nombreux dispositifs ont été mis en place en France au fil des années pour prévenir et lutter contre les ruptures de médicaments. Mais cette multiplication d'outils parvient-elle à diminuer les chiffres ? Nous nous attacherons tout d'abord à la situation des ruptures en période de COVID-19 et à l'analyse des résultats et retours que nous avons sur ces dispositifs (1.1.) puis nous mettrons en application ces différents dispositifs pour comprendre le rôle de l'exploitant et les défis que cela représente (1.2). Enfin, nous aborderons une solution émergente mais prometteuse : l'intelligence artificielle au service de la maîtrise des ruptures de médicaments (1.3).

1.1 Analyse de la situation et premiers résultats des dispositifs en place

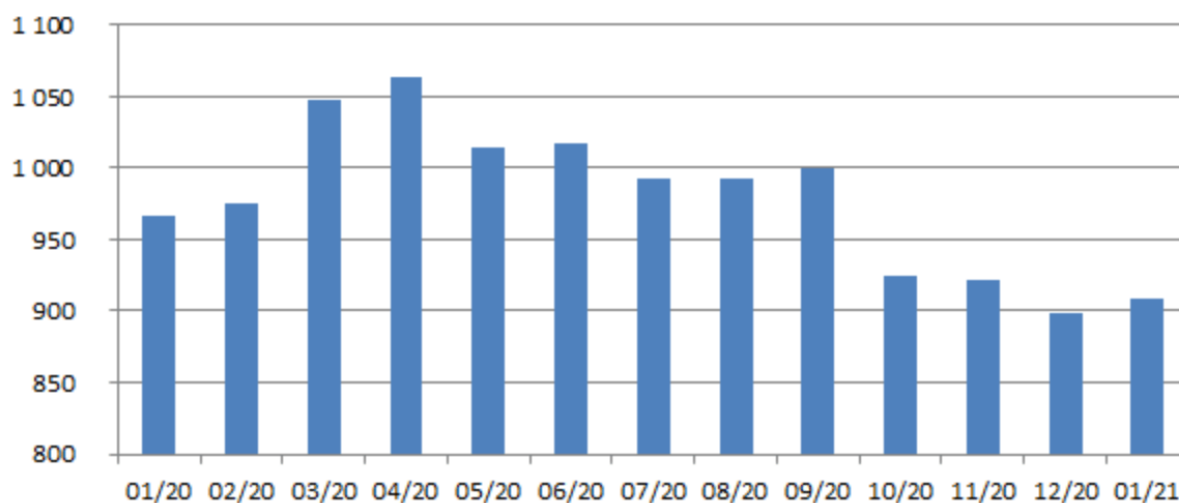
Nous ferons un premier point sur la situation de pandémie COVID-19 et son impact sur les ruptures de médicaments (1.1.1) avant de nous attacher aux premiers résultats et retours disponibles concernant l'outil DP-rupture (1.1.2).

1.1.1 La situation de pandémie n'a fait qu'aggraver la situation

Malgré la multiplication des outils et dispositifs pour faire face aux ruptures de médicaments, la crise sanitaire de COVID-19 semble avoir mis en lumière la vulnérabilité de notre système. En effet, comme le montre la Figure 20, le nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration de rupture a explosé à partir de mars 2020, pour atteindre un pic en avril 2020 avec plus de 1 050 déclarations de ruptures. En janvier 2021, le nombre de signalements a diminué pour revenir à un nombre de déclaration

similaire à la situation pré-COVID-19, avec environ 900 déclarations, comme en novembre 2019 (vu au **3.1 de la PARTIE I**). (3)

Figure 20 : Nombre de CIP faisant l'objet d'une déclaration de rupture (source : CNOP)



Il est donc évident que la pandémie de COVID-19 a généré de nouvelles ruptures de médicaments, médicaments notamment utilisés en réanimation comme les anesthésiques ou les morphiniques et a aggravé les tensions d’approvisionnement d’autres médicaments comme les curares qui subissaient déjà des problèmes de production avant l’arrivée de la pandémie. (44)

Diverses mesures d’urgence ont été mises en place en France pour assurer un approvisionnement de médicaments et éviter les ruptures pendant la pandémie. Par exemple, l’État a pris la responsabilité de mettre à disposition le Remdesivir® en janvier 2020 avant toute autorisation temporaire d’utilisation ou autorisation de mise sur le marché, dans le cadre de l’article L3131-1 du CSP qui dispose qu’« *en cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d’urgence, notamment en cas de menace d’épidémie, le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans l’intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population. Le ministre peut également prendre de telles mesures après la fin de l’état d’urgence sanitaire prévu au chapitre Ier bis du présent titre, afin d’assurer la disparition durable de la situation de crise sanitaire.* »(45)

(3) Ruptures d’approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(44) Covid-19 : le portail DP-Ruptures ouvert aux PUI pour gérer les ruptures de stock de médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.healthandtech.eu/fr/tour/news/11116/covid-19-portail-dp-ruptures-ouvert-pui-gerer-ruptures-stock-medicaments.html>

(45) Article L3131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041868007/

Au-delà de cette situation d'urgence de pandémie, voyons les retours et résultats disponibles concernant l'un des principaux dispositifs en place pour lutter contre les ruptures : le DP-rupture.

1.1.2 Des résultats encourageants sur le DP-rupture

Mis en place en 2013, le DP-rupture semble faire ses preuves.

En 2015, à La Réunion, la rupture d'antibactériens sous forme de collyre a été anticipée grâce au DP-rupture. Un exploitant a remarqué une forte augmentation des déclarations de ruptures via le DP-rupture alors qu'il n'y avait pas eu d'alerte de la part des agences ni des grossistes. L'exploitant a ainsi mis en évidence un début de rupture de collyre dû notamment à une épidémie de conjonctivite. Pour éviter l'aggravation de la rupture, l'exploitant a organisé une livraison des médicaments par avion en 24h au lieu d'un approvisionnement habituel en 5 semaines par bateau.

Ceci est donc un exemple concret de l'intérêt du DP-rupture qui a permis un suivi en temps réel des stocks de médicaments et donc d'anticiper la rupture de médicaments. (46)

Il est évident que le DP-rupture aura un impact fort seulement si l'ensemble des acteurs du circuit du médicament s'approprient l'outil.

Les chiffres sont d'ailleurs très encourageants : d'après le rapport 2019 du CNOP, en 2019, 81 laboratoires étaient abonnés au DP-rupture, ce qui représente environ 80% du volume de médicaments disponibles en ville. De plus, 70% des officinaux et plus de 1000 pharmaciens de PUI bénéficiaient également du DP-rupture, avec près de 500 000 messages échangés chaque mois entre dispensateurs et laboratoires pharmaceutiques. (47)

En janvier 2021, d'après le site de l'ordre des pharmaciens, le nombre d'officine possédant le DP-rupture s'est élevé à 19 685 officines, soit 87%. (46)

Le rapport souligne également le fait que le DP-rupture peut encore être amélioré, notamment en termes de précision et de qualité des informations échangées pour parvenir à mieux distinguer les ruptures réelles des tensions d'approvisionnement. (47)

L'utilisation du DP-rupture commence donc à se répandre et semble devenir un outil central, essentiel dans la gestion des ruptures de médicaments.

Un impact du DP-rupture s'est d'ailleurs ressenti sur les centres d'appel d'urgence. Dès la phase pilote du DP-rupture, les appels aux centres d'appel d'urgence des

(46) Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Agir collectivement sur tous les fronts [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_o_def.pdf

(47) Ordre national des pharmaciens. Rapport d'activité du CNOP 2019.

pharmaciens ont été beaucoup plus rares, ce qui s'expliquerait par l'utilisation principale du DP-rupture. De plus, comme énoncé au point **3.4** de la **PARTIE II**, le DP-rupture ne cesse d'évoluer et d'acquérir de nouvelles fonctionnalités comme celle du DP-rupture 3D qui devrait favoriser sa généralisation et son utilisation par l'ensemble des acteurs. (46)

1.2 Mise en pratique et discussion de la faisabilité des dispositifs au sein de l'industrie pharmaceutique

Nous allons dans un premier temps nous attacher à la mise en pratique des différents dispositifs vue **en PARTIE II** au sein d'un établissement pharmaceutique exploitant (**1.2.1**) puis nous discuterons de la faisabilité de ces dispositifs pour l'exploitant en nous attachant aux principaux défis (**1.2.2**).

1.2.1 Mise en pratique des dispositifs au sein d'un exploitant

Dans cette partie, nous allons aborder la mise en application des différents dispositifs de gestion des ruptures au travers d'un exemple fictif pour analyser les différentes actions et étapes à mettre en place par un exploitant.

Pour simplifier les propos, appelons le laboratoire exploitant 1, développant un médicament Béta bloquant X dans une indication Y.

Lors du développement de son médicament et notamment à l'approche de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), le laboratoire exploitant 1 a tout un travail de réflexion à mener sur la gestion des ruptures de son médicament.

Tout d'abord, le laboratoire exploitant doit définir si son médicament X est un MITM. Pour cela, il se réfère à la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du CSP. Comme nous pouvons le voir sur l'extrait de cette liste ci-dessous (Figure 21), il s'avère que le médicament X est un bêta bloquant, classe thérapeutique contenant des MITM. (34)

(34) 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>

(46) Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Agir collectivement sur tous les fronts [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_o_def.pdf

Figure 21 : Extrait de la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (source : CSP)

C. – SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

C01 - MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE

- C01A - GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES
- C01B - ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III
- C01C - STIMULANTS CARDIAQUES, GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES EXCLUS
- C01D - VASODILATATEURS EN CARDIOLOGIE
- C01E - AUTRES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE

C02 - ANTIHYPERTENSEURS

- C02A - ADRENOLYTIQUES A ACTION CENTRALE
- C02B - ADRENOLYTIQUES GANGLIOPLEGIQUES
- C02C - ADRENOLYTIQUES A ACTION PERIPHERIQUE
- C02D - MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE MUSCLE LISSE ARTERIOLAIRE
- C02K - AUTRES ANTIHYPERTENSEURS
- C02L - ANTIHYPERTENSEURS ET DIURETIQUES EN ASSOCIATION
- C02N - ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTENSEURS DU GROUPE C02

C03 - DIURETIQUES

- C03A - DIURETIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES
- C03B - DIURETIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES EXCLUS
- C03C - DIURETIQUES DE L'ANSE
- C03D - DIURETIQUES EPARGNEURS POTASSIQUES
- C03E - DIURETIQUES ET EPARGNEURS POTASSIQUES EN ASSOCIATION
- C03X - AUTRES DIURETIQUES

C07 - BETABLOQUANTS

- C07A - BETABLOQUANTS
- C07B - BETABLOQUANTS ET THIAZIDIQUES
- C07C - BETABLOQUANTS ET AUTRES DIURETIQUES
- C07D - BETABLOQUANTS, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURETIQUES
- C07E - BETABLOQUANTS ET VASODILATATEURS
- C07F - BETABLOQUANTS ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS

La classe thérapeutique faisant partie des MITM, l'exploitant doit maintenant déterminer si sa spécialité X est un MITM. Pour cela, l'exploitant peut se baser sur différents critères énoncés au point **4.2** de la **PARTIE II** tels que les besoins en ce médicament, la population cible, le risque que pourrait entraîner une rupture sur la santé des patients. Ces critères permettent en même temps à l'exploitant de bien définir son produit et de construire un PGP approprié.

Prenons l'exemple d'un cas où l'exploitant a mis en évidence qu'une indisponibilité de son médicament pouvait mettre en jeu le pronostic vital de son patient. Alors ce médicament X répond à la définition de MITM et, comme l'a imposé la LFSS 2020, tout MITM doit disposer d'un PGP. L'exploitant doit donc se pencher sur la réalisation d'un PGP approprié à sa spécialité sur la base des recommandations du LEEM (et bientôt de celles de l'ANSM). Ce PGP doit contenir tout d'abord des informations plutôt générales sur la classe thérapeutique, l'usage du médicament mais aussi le nombre d'acteurs, les canaux de distributions. Ensuite il doit également contenir une partie « analyse de risque » pour identifier les fragilités et enfin l'exploitant doit établir une troisième partie sur les différents moyens de surveillance du médicament, les solutions préventives en cas d'un risque de rupture du médicament et des solutions correctives dans le cas d'une rupture avérée (comme abordé au point **4.2** de la **partie II**).

Outre la création d'un PGP, le fait que la spécialité X soit un MITM implique d'autres obligations pour l'exploitant comme la déclaration de tout risque de ruptures ou de toutes ruptures avérées à l'ANSM en lui fournissant un maximum d'information tel que la durée supposée de la rupture, les stocks disponibles, la date et le volume des prochains approvisionnements. L'exploitant devra également assurer une surveillance

accrue de son médicament pour anticiper toutes ruptures et établir un stock de sécurité de 2 mois pour être en adéquation avec le décret du 30 mars 2021, faisant suite à la LFSS 2020.

Au-delà du fait que ce soit un MITM, comme pour tout médicament, l'exploitant doit assurer un approvisionnement approprié et continu de sa spécialité mais aussi mettre en place un centre d'appel d'urgence et faire un bilan trimestriel à l'ARS et l'ANSM des approvisionnements d'urgence.

Ainsi, au cours de la commercialisation du médicament, l'exploitant peut être face à deux situations : anticiper une rupture ou faire face à une rupture constatée.

Dans la première situation, c'est l'exploitant lui-même qui met en évidence un risque de rupture. En effet, lors de la surveillance du marché et des approvisionnements, l'exploitant peut anticiper un risque de rupture et donc créer une déclaration anticipée via le DP-rupture avec des messages automatiques pour en informer les différents acteurs. Ainsi, via l'interface exploitant du DP-rupture, il pourra informer les pharmaciens de tout risque de rupture anticipée, sous la responsabilité du Pharmacien Responsable, et pourra également en parallèle remplir le formulaire de déclaration de ruptures à adresser à l'ANSM (formulaire bientôt dématérialisé). Il mettra alors en place différentes solutions préventives, inscrites dans son PGP, pour éviter que le risque de rupture ne devienne une réelle rupture constatée. Si nous nous plaçons dans ce cas, l'exploitant peut par exemple mettre en place un contingentement ou un programme d'allocation (définis au point **4.2** de la **partie II**), tout en assurant une communication appropriée aux différents professionnels de santé et aux patients. En termes de contingentement, c'est-à-dire de quantité maximale de dose à délivrer par semaine, plusieurs solutions s'ouvrent à l'entreprise :

- L'exploitant peut définir un stock d'urgence ou « emergency stock » en anglais, stock en dessous duquel les commandes seront bloquées et mises en attente. Cet outil permet non seulement d'agir comme un seuil d'alerte mais permet également de contrôler les sorties de stock.
- L'exploitant peut également définir une quantité maximale de commande, c'est-à-dire une quantité de produit par commande qui sera limitée. Cette solution permet d'éviter les trop grosses commandes, le surstock chez les grossistes-répartiteurs et permet ainsi de rationaliser les quantités de produit restantes.

Une autre solution préventive est d'arrêter l'approvisionnement vers les grossistes-répartiteurs pour maintenir l'approvisionnement hospitalier.

La deuxième situation possible est le cas où c'est un pharmacien d'officine, via le logiciel en mode intégré DP-rupture, ou un pharmacien d'une PUI, via le DP-rupture web, qui initie la mise en évidence d'une rupture. Si le pharmacien d'une officine fait une commande de médicaments auprès d'un fournisseur et que le produit n'a pas été réceptionné dans les 72h alors, via le mode intégré, le logiciel DP-rupture crée automatiquement une déclaration de rupture que l'exploitant recevra. A l'inverse, si le médicament est réceptionné dans les 72h, alors le fait de scanner le médicament à

réception arrête le chronomètre des 72h dans le DP-rupture et aucune déclaration n'est envoyée.

Dans le cas de cette deuxième situation où l'exploitant est informée d'une rupture de médicaments via le logiciel DP-rupture, il va devoir mettre en application les différentes solutions identifiées dans son PGP pour pallier la rupture. Il peut par exemple, en accord avec l'ANSM, reporter les utilisateurs sur un autre dosage, sur une autre forme pharmaceutique du médicament, identifier une alternative thérapeutique, un générique disponible en France ou même importer une spécialité équivalente provenant d'un autre pays. L'exploitant devra prendre une décision en lien avec l'ANSM et se charger de toute la communication auprès des professionnels de santé via par exemple des lettres d'informations mais aussi auprès des patients.

Il se peut également qu'à réception d'une notification d'une officine, l'exploitant ne soit pas en rupture de stock et que le maillon limitant dans la chaîne d'approvisionnement soit en réalité le grossiste-répartiteur. Il s'agirait dans ce cas d'une rupture dans la chaîne de distribution du médicament et non d'une rupture de stock, c'est-à-dire que l'officine n'a pas été approvisionnée du fait d'un manque de stock chez le grossiste-répartiteur. Or, le délai pour que ce dernier aille s'approvisionner chez le dépositaire puis délivre le médicament à l'officine peut dépasser 72h et générer une notification envers l'exploitant. Dans ce cas, ce n'est pas du ressort de l'exploitant et celui-ci peut préparer une réponse automatique afin d'expliquer la situation aux pharmacies.

Pour notre exemple fictif, plaçons-nous dans le cas de la deuxième situation : l'exploitant reçoit une notification via le DP-rupture d'une rupture avérée et peut donc, en ligne avec son PGP, proposer le switch vers un autre dosage et reporter les professionnels de santé sur ce dosage.

Dans ce cas, il pourra créer une réponse automatique au sein du DP-rupture à envoyer à toutes les pharmacies en réponse à la déclaration de rupture. Il réalisera également une lettre d'information aux professionnels de santé pour les informer de la situation, documents disponibles sur le site de l'ANSM. Le message, via ces deux moyens de communication, devra expliquer le report sur l'autre dosage, les adaptations dans la prise en charge du patient en termes de posologie et si possible le délai prévu avant la remise à disposition de la spécialité en rupture.

L'exploitant devra alors suivre et gérer les stocks de la spécialité X jusqu'à résolution de la rupture, résolution qui impliquera une réception de commande dans les officines après les 72h et lèvera automatiquement la déclaration de rupture dans le logiciel DP-rupture.

Il est important pour l'exploitant de remplir toutes ses obligations pour éviter une sanction financière, d'autant plus que ces sanctions ont été renforcées dans le cadre de la LFSS 2020 comme énoncé en **6.4** de la partie **II**.

1.2.2 Discussion sur la faisabilité de certaines obligations

Beaucoup de discussions ont suivi la publication de la loi LFSS 2020 qui, comme énoncé dans le point 6 de la **PARTIE II**, a été à l'initiative de plusieurs nouveautés concernant les ruptures :

- L'élaboration d'un PGP pour tous les MITM ;
- La constitution d'un stock de sécurité ;
- Et l'obligation, le cas échéant, d'approvisionnement via l'importation d'une solution alternative.

Concernant le stock de sécurité, la durée du stock qui pouvait aller jusqu'à 4 mois et qui a été fixée par décret a engendré beaucoup de discussions.

Appliquer un stock de 4 mois pour l'ensemble des médicaments semblait infaisable pour les industries pharmaceutiques. En effet, comme le rappelle le LEEM dans son communiqué de presse du 9 novembre 2020 (48), « *La mise en place d'un principe de constitution de stocks de sécurité de 4 mois pour tous les MITM est irréaliste sur le plan industriel compte tenu du nombre de spécialités concernées et des normes de qualité associées à la gestion de ces stocks.* » C'est pourquoi dans le décret ce délai a été fixé à 2 mois pour les MITM, 1 mois pour les non MITM contribuant à une politique de santé publique et à 1 semaine pour les autres non MITM. Le décret a toutefois prévu la possibilité d'exceptions pour lesquelles la durée du stock serait adaptée (à la baisse ou à la hausse dans la limite de 4 mois).

Dans son communiqué, le LEEM a répondu à diverses questions concernant le stock de sécurité dont l'une portait sur la compatibilité du stock de sécurité avec la réglementation européenne. Comme nous le verrons dans un deuxième temps dans la « *Gestions des ruptures en Europe* », la Commission souhaite une coopération des pays concernant les ruptures de médicaments. Or, si chaque pays exige la mise en place de stocks de sécurité, cela pourrait aggraver la problématique globale de l'approvisionnement.

Comme le rappelle le LEEM, « *relever l'obligation de stockage à 4 mois pour l'ensembles des MITM, c'est-à-dire la moitié de la pharmacopée pourrait s'étendre chez nos voisins, privant les patients français de médicaments dont ils ont besoin et qui seraient réservés par les différents pays européens pour leurs ressortissants (pour mémoire, la France dépend à près de 80 % de l'étranger pour la fourniture de MITM)* » (48).

Ainsi, la mise en place d'un stock de sécurité en France et tout autre politique de stockage par les états membres devrait être discutée pour éprouver sa conformité avec la réglementation européenne.

(48) LEEM. Communiqué de presse - Stop à la désinformation: les entreprises du médicament pleinement mobilisées pour mettre à la disposition des patients leurs traitements dans les meilleurs délais [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/C.P.-09-11-2020-Penuries.pdf>

C'est en cela notamment que la mise en place d'un stock de sécurité en France est contestée. Il serait préférable que des solutions soient prises de manière concertée au niveau de l'Europe, entre les différents états membres.

Concernant maintenant l'obligation d'importation mentionnée par la LFSS 2020 qui sera à la charge de l'exploitant et qui devra assumer financièrement le différentiel de prise en charge par l'assurance maladie, le sujet fait également débat. En effet, non seulement cette importation pourra s'avérer très onéreuse pour l'industriel mais c'est également la question de la responsabilité de l'exploitant français sur le produit ainsi importé qui se posera. En effet, l'exploitant est et restera responsable d'un point de vue pharmaceutique de la spécialité importée, c'est-à-dire qu'il devra assurer l'entièreté de ses obligations (fabrication, pharmacovigilance, suivi des lots, réclamation etc..) ce qui représente un réel défi puisque l'exploitant n'a pas développé ni fabriqué ce produit et donc ne maîtrise pas toutes les étapes. Il sera également responsable d'un point de vue juridique puisque, lors de l'importation, les lots sont ré-étiquetés avec l'étiquette de l'exploitant. Ainsi en cas de dommage sur un patient c'est l'exploitant importateur qui devra le prendre en charge.

De plus, l'importation représente un réel défi logistique avec notamment la traduction des notices, des étuis, la traduction du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Dans ce cas la mise en place de pack multilingue pour les médicaments faisant l'objet de nombreuses ruptures dans les pays Européen pourrait faciliter l'importation.

L'exploitant est donc au cœur de la gestion des ruptures et doit s'adapter à chaque nouveauté pour respecter ses obligations. Ces nouveautés peuvent être très lourdes à mettre en place pour l'exploitant d'un point de vue opérationnelle puisque cela implique la mise en place ou la modification de procédures, la formation des employés mais aussi la gestion de la logistique notamment dans le cadre du stock de sécurité.

Nous pouvons donc conclure que la multiplication des dispositifs en place pour lutter contre les ruptures de médicaments en France n'a pas encore permis d'inverser la tendance, même s'ils sont pour certains trop récents pour pouvoir éprouver leur efficacité. De plus, ces dispositifs s'avèrent parfois difficiles à appliquer et s'avèrent être de réels défis pour l'industrie pharmaceutique. Un dispositif émergent depuis quelques années, l'intelligence artificielle, commence à s'immiscer dans le monde de la pharmacie et pourrait venir au soutien de la lutte contre les pénuries.

1.3 Une solution prometteuse : l'intelligence artificielle

De nombreuses ruptures pourraient être attribuées à une mauvaise gestion prévisionnelle des besoins. Dans ce contexte, l'intelligence artificielle ainsi que la maîtrise des données pourraient être des outils efficaces contre les ruptures d'approvisionnement. Après avoir défini quelques termes clés (1.3.1), nous verrons

dans cette partie l'intelligence artificielle au service de la lutte contre les ruptures de médicaments (1.3.2) puis un exemple prometteur de cet usage (1.3.3).

1.3.1 Définition

Le Big Data est un « *concept permettant de stocker un nombre indicible d'informations sur une base numérique* » (49). Il s'agit donc d'un ensemble volumineux de données numériques provenant de nombreuses sources.

L'intelligence artificielle est quant à elle définie comme « *l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine* ». (50)

Le « machine learning » ou « apprentissage automatique » peut être considéré comme étant une branche de l'intelligence artificielle. Il s'agit d'une science permettant de créer des modèles et d'effectuer des prédictions à partir de multiples données, les big data, en se basant sur des analyses prédictives, des statistiques. C'est une « *technologie d'intelligence artificielle permettant aux ordinateurs d'apprendre sans avoir été programmés explicitement à cet effet* » (51), technologie qui va donc apprendre à partir de son expérience et s'améliorer au fil du temps.

1.3.2 L'intelligence artificielle aux services de la lutte contre les ruptures de médicaments

Dans le domaine de la santé, et plus particulièrement de la pharmacie, les big data sont exhaustives grâce notamment au dossier pharmaceutique patient mais aussi à la sécurité sociale. D'ailleurs dans le but de mieux comprendre et connaître le recours aux soins et les dépenses de santé, tous les deux ans, 1/97^{ième} des données de la base de la sécurité sociale, appelé échantillon général des bénéficiaires (EGB), sont extraites afin de les analyser et exploiter. L'utilisation de cet échantillon est représentatif de la population affiliée à l'assurance maladie et pourrait, dans son ensemble, être assez représentatif de la consommation de médicaments française. D'autres sources telles que des données épidémiologiques, des données de consommation, des données météorologiques et des données sur le transport

(49) Définition: Qu'est-ce que le Big Data? [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/definition-big-data>

(50) Larousse É. Intelligence artificielle [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257

(51) Machine Learning et Big Data : définition et explications de la combinaison [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/machine-learning-et-big-data>

pourraient également donner un aperçu sur la demande de médicaments et les obstacles à surmonter pour assurer un approvisionnement approprié.(52)

La gestion des stocks de médicaments en officine peut s'avérer compliquée, notamment du fait de facteurs externes comme les conditions météorologiques, les épidémies mais aussi en raison d'une capacité de stockage limitée.

Les big data sont déjà utilisées pour améliorer cette gestion des stocks comme par exemple avec le partage d'informations entre fournisseurs et distributeurs/clients concernant les prévisions de vente. C'est d'ailleurs le concept de CPFR (Gestion collaborative de la planification, de la prévision et des réapprovisionnements) né de la grande distribution qui s'est appliqué en pharmacie et qui, sur la base d'une collaboration étroite entre fournisseur et client, permet d'établir une prévision globale des approvisionnements.

Combinée au big data, l'intelligence artificielle pourrait venir améliorer la prédiction des stocks en fonction des besoins. En effet, des algorithmes traitant l'ensemble des données disponibles issues des logiciels officinaux, des outils de gestion de stock, de l'historique de vente, pourraient donner des prévisions de vente avec précision et ainsi générer des commandes d'approvisionnement appropriées.

De cette manière, l'intelligence artificielle pourrait apporter une visibilité accrue et en temps réel des stocks en pharmacie, mais aussi des flux de commandes. Cet outil pourrait également automatiser la génération de commande, aider à l'analyse de situations critiques et même alerter l'équipe officinale de situations problématiques afin de les anticiper au mieux.

Nous pouvons donc en conclure que l'intelligence artificielle aux services de l'analyse des données de l'officine pourrait permettre d'anticiper les demandes, d'éviter les erreurs, d'appréhender sa capacité de stockage et donc d'être proactif vis-à-vis des ruptures de médicaments.

Nous nous sommes attachés plus particulièrement au domaine de l'officine mais cet outil peut également être utilisé par des laboratoires pharmaceutiques du monde entier, comme nous allons le voir grâce à l'exemple dans la partie suivante.

1.3.3 Un exemple prometteur dans le monde

Un exemple très prometteur provenant des États-Unis donne un aperçu de l'utilité de l'intelligence artificielle et des big data dans la gestion des stocks de médicaments. En

(52) Ruptures de médicaments : le remède de la Big data et de l'IA [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://techtomed.com/ruptures-de-medicaments-comment-la-big-data-et-lintelligence-artificielle-peuvent-aider-a-y-remedier/>

effet, le laboratoire Merck utilise depuis plusieurs années l'intelligence artificielle pour mieux appréhender et gérer sa supply chain.

Tout d'abord, depuis 2016, Merck utilise le « machine learning » des logiciels d'Aera Technology pour faire face à la complexité croissante des flux de données. La plateforme de Supply Chain Management d'Aera Technology est basée sur l'intelligence artificielle et permet d'identifier et d'analyser les éventuelles ruptures de médicaments ou tensions d'approvisionnement. Ceci permet ainsi à Merck de s'adapter et d'anticiper les ruptures en commandant davantage de principes actifs, d'excipients ou en augmentant la production. (53)

Puis Merck a annoncé en 2019 sa volonté de tester l'intelligence artificielle dans la gestion de stock prédictive. Pour affiner ses prévisions concernant l'offre et la demande, la société Merck s'est rapprochée de la société TraceLink, une société américaine capable « *d'analyser en temps réel les données des diverses structures dans la chaîne d'approvisionnement de Merck, notamment les pharmacies, les hôpitaux et les distributeurs grossistes* ». (52)

TraceLink utilise le système de « machine learning » pour prédire la demande d'un médicament et ainsi éviter le surstock et les ruptures de médicaments. Les informations que cette société utilise proviennent de plus de 275 000 organisations, comprenant des pharmacies d'officine, des hôpitaux et leur PUI, des fabricants de médicaments, des grossistes-répartiteurs tout en prenant en compte des données environnementales et contextuelles.

Selon les prévisions, de nombreuses industries pharmaceutiques vont investir dans l'intelligence artificielle dans les prochaines années pour améliorer leur supply chain et lutter au mieux contre les ruptures de médicaments.

L'intelligence artificielle est donc un outil qui peut être très utile dans le domaine de la santé notamment pour diminuer les ruptures de médicaments, mais aussi de manière plus générale pour s'orienter vers une médecine personnalisée et prédictive. Cependant ces outils n'ont de sens que s'ils sont en coordination avec des outils européens. En effet, la pandémie de COVID-19 n'a fait que prouver l'importance d'une gestion européenne des ruptures de médicaments pour faire face à cette crise sanitaire et assurer un approvisionnement continu en médicaments. C'est pourquoi nous allons aborder, dans la prochaine partie, les différents moyens mis en œuvre en Europe pour lutter contre les pénuries de médicaments.

(52) Ruptures de médicaments : le remède de la Big data et de l'IA [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://techtomed.com/ruptures-de-medicaments-comment-la-big-data-et-lintelligence-artificielle-peuvent-aider-a-y-remedier/>

(53) Merck injecte de l'IA dans sa supply chain [Internet]. 2019 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.enjeuxlogistiques.com/merck-injecte-de-lia-dans-sa-supply-chain/>

2- Gestion des ruptures de médicaments en Europe

Selon l'article 81 de la directive 2001/83/CE, « *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.* » (54)

Bien que cette directive doive ensuite être transposée en droit national dans chaque état membre et que la plupart des ruptures soient gérées à un niveau national, le parlement européen souhaite garantir un accès aux médicaments pour les patients de tous les états. De plus, lorsqu'une rupture en médicaments concerne plusieurs états membres ou concerne un problème de sécurité d'un médicament commercialisé dans toute l'Europe, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) peut être impliquée. Ainsi, pour faire face et pallier les ruptures, l'Europe a mis en place différents dispositifs que nous énoncerons dans un premier point (2.1). Face à la pandémie de COVID-19, il s'est avéré que ces dispositifs n'étaient pas suffisants. Le parlement européen a alors fait part de ses volontés pour réduire le nombre de ruptures de médicaments, que nous aborderons dans un second temps (2.2), à savoir sa volonté d'accroître ses efforts en termes d'indépendance mais également en termes de coopération.

2.1 Les dispositifs en place en Europe pour faire face aux ruptures

Pour faire face aux ruptures de médicaments, l'EMA a coordonné la mise en place de différents dispositifs tels que : la création d'un groupe de travail (2.1.1), la création d'une plateforme numérique de communication (2.1.2), la création de guideline à l'attention des industries pharmaceutiques (2.1.3) et autorités nationales (2.1.4), la création d'un programme dénommé « l'UE pour la santé » ou « EU4Health » (2.1.5).

2.1.1 Groupe de travail

Depuis 2016, un groupe de travail a été mis en place par l'EMA et les responsables des agences des médicaments (HMA) dénommé « *HMA/EMA Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use* ». (55) Ce groupe

(54) DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>

(55) European Medicines Agency. Availability of medicines in Europe [Internet]. 2018 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>

de travail a pour but d'examiner les problèmes de ruptures des médicaments, de perturbations de la chaîne d'approvisionnement afin d'améliorer la disponibilité des médicaments en Europe. Pour cela, il élabore et met en œuvre des stratégies pour améliorer la prévention et la gestion des pénuries au travers de lignes directrices tout en améliorant le partage d'informations et de bonnes pratiques entre autorités nationales afin de mieux coordonner les actions.

Ce groupe de travail est composé de représentants des autorités nationales compétentes, de l'EMA et de la Commission européenne et s'organise en trois thématiques. La première thématique concerne les AMM, la deuxième concerne les perturbations de la chaîne d'approvisionnement et la troisième la communication.

Lors de la pandémie de COVID-19, un autre groupe de travail a été créé, le « *EU Executive Steering Group on Shortages of Medicines Caused by Major Events* » pour répondre aux défis scientifiques et réglementaires causés par la pandémie tout en assurant l'approvisionnement de médicaments.

2.1.2 Amélioration du partage d'informations

Le groupe de travail a mis en place une plateforme numérique innovante, transparente et centralisée, pour notifier les informations fournies par les agences nationales en matière de stocks disponibles et de pénuries de médicaments. Cette plateforme, dénommée « Single Point Of Contact » (SPOC) ou « Point de contact unique » en français, a pour but d'améliorer le partage d'informations entre les États membres, l'EMA et la Commission européenne sur les pénuries de médicaments à usage humain et vétérinaire et de coordonner les actions pour aider à prévenir et gérer les pénuries.

La première phase pilote s'est déroulée d'avril à août 2019 pour tester le fonctionnement et l'utilité de l'échange d'informations via le SPOC. Au cours de cette phase, 24 États membres ont utilisé le système SPOC et ont diffusé 52 notifications de pénuries. (55)

En 2020, face à la pandémie de COVID-19, l'EMA a souhaité mettre en place un système similaire accessible aux industries pharmaceutiques : le i-SPOC pour « industry Single Point Of Contact » autrement dit « Point de contact unique pour les industries ». Dans le cadre de ce système, chaque société pharmaceutique désigne un point de contact unique qui signalera à l'EMA toutes les pénuries en cours ou anticipées de médicaments utilisés pour traiter la COVID-19, quelle que soit leur voie d'autorisation, à la fois pour les médicaments autorisés au niveau européen et national.

(55) European Medicines Agency. Availability of medicines in Europe [Internet]. 2018 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>

L'EMA compile les informations reçues des entreprises et les partage avec le groupe de travail pour décider de nouvelles mesures.

Dans un premier temps, le système s'est concentré sur les médicaments utilisés en soins intensifs (tels que les anesthésiques, les antibiotiques, les médicaments de réanimation et les myorelaxants), qui étaient les plus demandés, avant de s'étendre à une gamme plus large de médicaments.(55)

Au-delà de ce système de point de contact unique, il existe également des lignes directrices dans le but de donner des recommandations harmonisées au sein de l'union européenne.

2.1.3 Recommandations pour les titulaires d'AMM

En juillet 2019, l'EMA et la HMA ont publié des lignes directrices destinées aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché sur la détection et la notification des pénuries de médicaments dénommées « *Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA)* ». Dans cette ligne directrice, ils proposent une définition harmonisée de la notion de pénurie : « *Une pénurie d'un médicament à usage humain ou vétérinaire survient lorsque l'offre ne répond pas à la demande au niveau national* » (56) et donnent des recommandations visant à faciliter la notification des pénuries aux autorités nationales compétentes. Ils rappellent notamment qu'une pénurie d'un médicament possédant une AMM nationale doit être signalée à l'autorité nationale compétente (l'ANSM en France) et s'il s'agit d'une pénurie concernant un médicament ayant une AMM centralisée, alors le titulaire doit également informer l'EMA. De plus, cette ligne directrice stipule que les informations concernant les ruptures doivent être aussi précises et à jour que possible, tout en étant à la fois complètes et concises dans le temps. Pour cela, les titulaires doivent surveiller en permanence la situation de l'offre et de la demande de leurs médicaments et avoir une communication ouverte et continue avec tous leurs opérateurs de la chaîne d'approvisionnement, tels que les fabricants et les grossistes.

Lors de la pandémie de COVID-19, l'EMA a élaboré une nouvelle ligne directrice, « *Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19* », dans le but de fournir des conseils aux sociétés pharmaceutiques pour les aider à accélérer le développement et l'approbation des médicaments et des vaccins pour la COVID-19,

(55) European Medicines Agency. Availability of medicines in Europe [Internet]. 2018 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>

(56) Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA) - 01/07/2019 [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf

mais aussi pour donner des conseils sur la manière dont ils devaient relever les défis réglementaires découlant de la pandémie de COVID-19.

Cette ligne directrice s'attarde notamment sur les adaptations du cadre réglementaire avec des procédures plus rapides pouvant accélérer le processus d'autorisation de mise sur le marché tout en garantissant l'efficacité, la sécurité et la qualité. A titre d'exemple, peuvent être utilisés les processus de Rolling review ou d'évaluation accélérée lors de situation d'urgence sanitaire pour aboutir par exemple à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. L'EMA fournit également des recommandations sur la recherche et le développement comme par exemple pour la mise en place des essais cliniques ou leur continuité en période de pandémie.

L'EMA et la HMA ont également créé des lignes directrices à l'attention des autorités nationales compétentes.

2.1.4 Recommandations pour les autorités compétentes

En juillet 2019, l'EMA et la HMA ont publié des recommandations à l'intention des autorités nationales compétentes sur les bonnes pratiques en matière de communication sur les problèmes de disponibilité des médicaments (« *Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues* »). En effet une mauvaise communication pourrait aboutir par exemple à un sur-stockage de médicaments de la part des pharmacies ou des patients, ce qui aggraverait encore plus une rupture. Cette ligne directrice a été élaborée suite à une enquête menée par l'EMA et la HMA qui avait pour but d'évaluer, qualitativement et quantitativement, la manière dont les autorités compétentes communiquaient au public les informations sur les pénuries et les problèmes d'approvisionnement.

L'enquête comprenait un questionnaire avec 7 questions sur les pratiques de communication publique dans les différents États membres de l'UE (Union Européenne). L'enquête a été envoyée via le guichet de communication unique (SPOC) désigné pour les médicaments à usage humain auprès de l'autorité compétente de chaque État membre. Pour les médicaments à usage humain, l'enquête a été envoyée à 33 SPOC : 28 États membres de l'UE, avec 2 SPOC pour l'Allemagne pour couvrir les deux agences de régulation (BfArM et PEI), mais aussi à l'EMA et à 3 membres de l'EEA (espaces économiques européens). Parmi ceux-ci, 30 ont répondu (soit un taux de réponse de 91%). Pour les médicaments à usage humain, une majorité (87%) des autorités nationales compétentes (en plus de l'EMA) publient déjà des informations sur les pénuries sur leur site Web.⁽⁵⁷⁾ Parmi les autorités qui publient des informations, une majorité (69%) n'a pas défini de critères de publication et publie sur toutes pénuries signalées. C'est pour cela que l'EMA et la HMA ont voulu

(57) Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues.

établir quelques recommandations quant à la communication de l'information sur les pénuries.

Ainsi, dans cette ligne directrice, l'EMA et la HMA recommandent aux autorités nationales compétentes de communiquer toutes les ruptures sous forme d'une liste, d'un catalogue et, pour les pénuries ayant un impact plus important sur la santé des patients, sous forme de communiqués de presse, accessibles via la page web de l'autorité compétente. Différentes informations doivent être communiquées, à savoir : la date du début de la pénurie (qui peut être une date anticipée), la date de fin prévue de la pénurie, la ou les raison(s) de la pénurie ainsi que les mesures prises pour atténuer la pénurie. Doivent également être communiqués : les conseils aux professionnels de santé et aux patients concernant les médicaments alternatifs potentiels (pouvant correspondre à des médicaments importés) et les recommandations pour le changement d'utilisation du médicament. Des mises à jour de ces documents doivent être publiées pour refléter l'évolution de la situation ou tout changement dans les recommandations.

L'EMA et la HMA encouragent une communication précoce avec le public pour permettre une visibilité et pour assurer la continuité des soins.

Cette ligne directrice permet ainsi d'améliorer la communication avec le public, d'aligner les critères de publication et d'accroître la visibilité et l'accessibilité des informations sur la disponibilité des médicaments pour mieux gérer les pénuries.

Lors de la pandémie de COVID-19, la Commission Européenne a publié des lignes directrices à l'intention des États membres de l'UE avec des actions concrètes pour prévenir les pénuries de médicaments pendant la pandémie. Les lignes directrices dénommées « *Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak* » se concentrent sur l'approvisionnement, l'attribution et l'utilisation rationnelle des médicaments pour traiter les patients atteints de la COVID-19. (58)

Dans cette lignée directrice, la Commission européenne donne 4 recommandations :

- Faire preuve de solidarité : pour cela la Commission recommande de lever les restrictions ou interdictions d'exportation et d'éviter le stockage national dans le but de ne pas mettre en péril l'offre des médicaments pour tous les pays de l'union européenne.
- Assurer l'approvisionnement en augmentant et réorganisant la production, en poursuivant la fabrication à pleine capacité, en faisant un suivi des stocks disponibles au niveau national, en assurant une distribution équitable et en mettant en œuvre une flexibilité réglementaire pour garantir un

(58) Official Journal of the European Union. Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak (2020/C 116 I/01) [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CI.2020.116.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2020:116I:TOC>

approvisionnement suffisant et optimisé de tous les états membres lors de la pandémie.

- Utiliser les médicaments de manière optimale dans les hôpitaux : pour cela la Commission recommande de répartir les médicaments de manière équitable entre les hôpitaux au sein d'un état membre. Elle recommande également de prévoir l'application de protocoles hospitaliers pour l'usage d'alternatives thérapeutiques, de préparations magistrales ou même, en cas de pénurie critique, l'usage de médicaments vétérinaires.
- Optimiser les ventes des médicaments dans les pharmacies en mettant en place des mesures pour rassurer les personnes dépendantes des médicaments, ceci via une communication visant à promouvoir une utilisation rationnelle des médicaments et permettant d'éviter le sur-stockage de médicaments par les patients.

La crise sanitaire et l'augmentation du nombre de pénuries de médicaments utilisés dans la COVID-19 a mis en lumière la faiblesse de l'union européenne à réagir à une urgence sanitaire. C'est pour cela que l'UE a créé un nouveau programme dénommé « UE4Health » (ou « l'UE pour la santé ») pour mieux se préparer à l'avenir.

2.1.5 Le nouveau programme pour la santé

Le programme « l'UE pour la santé » est un programme proposé par la Commission pour la période 2021-2027, programme le plus important d'un point de vue financier qui a été jusqu'à maintenant mis en place. En effet, l'Europe a investi 9,4 milliards d'euros pour fournir des fonds aux états membres mais aussi aux organisations sanitaires et aux organisations non gouvernementales (ONG) dans le but d'être mieux préparé face aux menaces sanitaires. (59)

Ce programme s'articule en 3 grands points et a pour but de garantir que les systèmes de santé de l'UE sont suffisants pour réagir aux nouvelles menaces pesant sur la santé.

Le premier point est la mise en place des mesures pour lutter contre les menaces sanitaires transfrontalières. Pour assurer la prévention, préparation et surveillance de ces menaces sanitaires, le programme « l'UE pour la santé » prévoit de constituer des réserves d'urgence de médicaments, mais aussi de dispositifs médicaux et autres fournitures de santé. Il prévoit également de mettre en place des équipes d'urgence sanitaire, constituées de professionnels de santé et/ou d'experts, chargées de fournir des conseils et d'intervenir pour répondre aux crises sanitaires et améliorer la

(59) EU4Health programme for a healthier and safer Union - European Commission [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/funding/docs/eu4health_factsheet_en.pdf

surveillance de celles-ci. Cette notion a d'ailleurs été reprise dans le rapport sur les pénuries du parlement européen que nous allons aborder dans la partie suivante.

Le deuxième point vise à renforcer les systèmes de santé en améliorant leur accessibilité et leur efficacité notamment pour les groupes vulnérables, en réduisant les inégalités d'accès aux soins, en luttant contre les maladies non transmissibles telles que le cancer, par exemple via l'amélioration du diagnostic, de la prévention et des soins. Au-delà d'une action européenne, ce programme a également pour but de soutenir la coopération mondiale sur les défis sanitaires pour améliorer la santé, réduire les inégalités et accroître la protection contre les menaces sanitaires mondiales.

Enfin, le troisième point s'articule autour de l'accessibilité à des médicaments abordables. Ce programme souhaite rendre les médicaments disponibles pour tous, promouvoir leur bon usage mais également promouvoir l'innovation pharmaceutique associée à des méthodes de fabrication écologique.

La pandémie de COVID-19 a mis en lumière le fait que ces dispositifs n'étaient pas suffisants. Le parlement européen a alors fait part de nouvelles volontés pour réduire le nombre de ruptures de médicaments.

2.2 La volonté de l'Europe

Une Commission du parlement européen, la Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire (ENVI), a souhaité s'attaquer aux causes profondes des pénuries de médicaments, pénuries qui se sont aggravées pendant la crise sanitaire de COVID-19 et qui ont eu un impact négatif sur la santé et la sécurité des patients. C'est pourquoi elle a élaboré un rapport sur les pénuries de médicaments en juillet 2020 portant sur deux principaux objectifs : une plus grande indépendance de l'union européenne (2.2.1) et une meilleure coordination des états membres (2.2.2).

2.2.1 Renforcer la souveraineté européenne et diminuer la dépendance envers les pays tiers

Comme nous l'avons vu au point 4.3 de la **PARTIE I**, la mondialisation est l'une des causes majeures des pénuries de médicaments. Une grande majorité des médicaments sont produits à l'étranger et l'Europe est donc très dépendante des pays tiers. C'est pourquoi, dans son rapport, la Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire incite tout d'abord les industries pharmaceutiques à relocaliser la production des médicaments au sein de l'union européenne. En effet, *« elle invite la Commission et les États membres à prendre rapidement les mesures nécessaires pour garantir la sécurité d'approvisionnement en produits médicaux,*

réduire la dépendance de l'Union à l'égard des pays tiers et soutenir la fabrication locale de produits pharmaceutiques pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, en donnant la priorité aux médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique » mais également elle encourage *« la production de principes actifs et de médicaments essentiels en Europe, afin de faire en sorte que les médicaments soient disponibles, abordables, durables et accessibles à tous »* (60).

Pour inciter les entreprises et les convaincre de produire sur le territoire européen, l'ENVI prévoit la mise en place d'incitations financières, dans le respect des règles de l'aide aux États.

D'autre part, dans le but de faire face aux vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement et aux risques de pénuries que cela peut entraîner, l'ENVI invite les états membres à établir une carte des différents sites de production présents au sein de l'union européenne. Cette carte serait évolutive et résumerait l'ensemble des sites de productions existants ou potentiels. Elle servirait de référence lors d'une situation d'urgence sanitaire impliquant une hausse soudaine de la demande des médicaments et permettrait d'évaluer les sites potentiels pouvant accroître leur production. D'après le rapport, grâce à cette carte, une plus grande transparence de la chaîne de distribution et de production serait de mise et l'union serait *« en mesure de préserver, de moderniser et de renforcer leurs capacités [de production] là où c'est nécessaire, possible et viable »*.

De plus, l'ENVI *« invite la Commission et les États membres à étudier la possibilité de créer un ou plusieurs établissements pharmaceutiques européens à but non lucratif et d'intérêt général, capables de produire des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique pour les soins de santé, en l'absence d'une production industrielle existante, afin de compléter et garantir la sécurité d'approvisionnement et de prévenir les éventuelles pénuries de médicaments en cas d'urgence »*. (60)

L'ENVI appelle donc à une unité européenne pour relocaliser la production des médicaments, cartographier la chaîne d'approvisionnement et propose également de créer des établissements pharmaceutiques afin de mieux prévenir et faire face aux pénuries en médicaments, en particulier lors des situations d'urgence sanitaire.

2.2.2 Renforcer la coordination

La coordination des états membres est primordiale pour pouvoir lutter contre les pénuries de médicaments.

Pour que les états s'entendent sur les termes, l'ENVI souhaite renforcer l'harmonisation des définitions au sein de l'union européenne. Comme indiqué au point **2.1.3** de cette partie, la notion de rupture a été vaguement définie dans les lignes

(60) Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire. Rapport sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI)). 2020.

directrices destinées aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché sur la détection et la notification des pénuries de médicaments. L'ENVI souhaite que la Commission européenne précise cette définition, en lien avec les états membres mais aussi les associations de patients, et vienne définir les autres termes à savoir « les tentions d'approvisionnements », les « ruptures d'approvisionnement » et la notion de « sur-stockage ». Cela permettrait d'avoir des définitions communes, plus interprétables, une meilleure entente et pourrait être les prémices de la création de normes communes harmonisées sur les ruptures au sein de l'union. Par exemple, l'ENVI propose la mise en place obligatoire d'un catalogue public des pénuries dans tous les états membres, accessible à l'EMA.

L'ENVI invite l'Europe à créer une réserve de médicaments à utiliser en cas d'urgence, pour éviter une pénurie de médicaments. Cette réserve devra être équitablement utilisée entre les différents états membres dans le besoin et pourrait être gérée et contrôlée par une autorité européenne. Pour reprendre ses propos dans son rapport, l'ENVI « *demande à la Commission de créer une réserve européenne d'urgence des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) présentant un risque élevé de pénurie, sur le modèle du mécanisme rescEU, pour atténuer les pénuries récurrentes et créer une pharmacie européenne d'urgence* ». Le système rescEU repose sur le principe d'une réserve européenne contenant diverses ressources, telles que des avions d'évacuation médicale, des hôpitaux de campagnes pour renforcer la protection des citoyens et pour faire face à toutes urgences sanitaires, catastrophes ou autres risques émergents. Pendant la pandémie de COVID-19, la Commission européenne a renforcé cette réserve d'un arsenal médical pour mettre à disposition des états membres, de manière rapide, du matériel médical comme des masques de protection, des équipements individuels de protection, des respirateurs, mais aussi des vaccins et traitements.⁽⁶¹⁾ L'idée est donc d'avoir une réserve permanente de médicaments à utiliser en cas d'urgence. L'ENVI « *insiste sur le fait que cette réserve doit être proportionnée par rapport à son objectif et doit être utilisée de manière transparente, responsable et équitable pour tous les États membres ; souligne que ce mécanisme devrait être géré attentivement en tenant tout particulièrement compte de la durée de conservation des médicaments et en prenant soin d'éviter le gaspillage* ». Pour que cette réserve soit accessible par tous les états membres, y compris lors de situation d'urgence sanitaire, l'ENVI invite également la Commission à prendre des mesures quant aux frontières, pour permettre une libre circulation des médicaments. (60)

De plus, l'ENVI invite les états membres à faire des achats conjoints, notamment dans le cadre de médicaments coûteux tels que les vaccins, les médicaments antiviraux via des appels d'offre. Le but est de choisir au minimum deux offres pour garantir plusieurs sources de substance de base de médicaments, tout en maintenant une concurrence

(60) Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire. Rapport sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI)). 2020.

(61) European commission. rescEU [Internet]. 2019 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/echo/what/civil-protection/resceu_fr

et en réduisant le risque de pénurie. De cette manière, si l'un des fournisseurs n'est plus apte à fournir la substance, il sera possible de se tourner vers le deuxième fournisseur et ainsi éviter une pénurie.

Enfin, l'ENVI « *appelle de ses vœux de nouvelles procédures conjointes de passation de marchés au niveau européen pour lutter contre les pénuries, en particulier en période de crises sanitaires, comme celle qui a été lancée après le début de l'épidémie de COVID-19, avec des procédures simplifiées et transparentes pour davantage de réactivité ; réclame en particulier la mise en place de passations de marchés communes pour les médicaments contre les maladies rares afin de faire en sorte que ces médicaments soient disponibles dans tous les États membres* ».

Ces différentes actions proposées par l'ENVI permettraient ainsi une meilleure interopérabilité et coordination entre les états membres pour éviter des pénuries de médicaments.

Considérant la mondialisation et la multitude de pays différents intervenant dans la production et la chaîne d'approvisionnement des médicaments, il est nécessaire d'avoir une approche encore plus large : une approche mondiale des pénuries de médicaments. D'ailleurs, garantir un accès aux médicaments pour tous est également un des objectifs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

3-Gestion des ruptures de médicaments dans le monde

Les ruptures de médicaments sont un problème mondial. Après s'être attaché à la gestion des pénuries en Europe, attachons-nous maintenant au reste du monde et voyons dans un premier temps les dispositifs très prometteurs dans la lutte contre les ruptures de médicaments d'un autre pays : les États-Unis (3.1). Puis, dans un deuxième temps, nous aborderons la gestion des ruptures de médicaments du point de vue de la Fédération Internationale Pharmaceutique et de l'Organisation Mondiale de la Santé (3.2).

3.1 La FDA fortement impliquée dans la gestion des ruptures de médicaments

Après avoir détaillé les prémices de la gestion des ruptures de médicaments aux États-Unis au travers du plan stratégique de la FDA (3.1.1), nous en ferons le bilan et verrons son impact (3.1.2).

3.1.1 Le plan stratégique de la FDA

Dans le cadre de la loi sur la Sécurité et l'Innovation (« *The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA)* ») du 9 juillet 2012 (62), la FDA a élaboré un plan stratégique correspondant au titre X de cette loi afin de mieux prévenir, lutter contre les pénuries de médicaments et ainsi les diminuer. Ce plan stratégique a été élaboré sur plusieurs mois par une Task Force regroupant différentes disciplines et porte à la fois sur la coordination, les processus de décision, la communication, les actions réglementaires. Il comprend deux principaux objectifs, à savoir : atténuer les ruptures et développer des stratégies de prévention, ainsi que différentes tâches pour mener à bien ces objectifs.

Le rapport de l'Académie nationale de pharmacie, intitulé « *Indisponibilité des médicaments* » reprend dans la Figure 22 ci-dessous les tâches associées à chaque objectif du plan stratégique. (9)

Figure 22 : Plan stratégique : tâches spécifiques à chaque objectif (source : Académie nationale de pharmacie)

Objectif n °1 : RENFORCER LA RÉPONSE D'ATTÉNUATION	
Améliorer et rationaliser les activités d'atténuation actuelles de la FDA une fois que l'agence est informée d'une interruption ou d'une pénurie d'approvisionnement	
TACHE 1.1 Développer et / ou rationaliser les processus internes de la FDA	Réviser et normaliser les procédures pour refléter plus fidèlement et améliorer les interactions entre les unités au sein de la FDA et maximiser l'efficacité de la réponse de la FDA à une notification de perturbation de l'approvisionnement
TACHE 1.2 Améliorer le suivi des données et des réponses	Améliorer les bases de données de l'agence relatives aux pénuries et aux procédures de suivi utilisées par la FDA pour gérer les pénuries. Un suivi amélioré permettra à la FDA de mieux évaluer les progrès en matière de prévention et d'atténuation des pénuries.
TACHE 1.3 Clarifier les rôles / responsabilités des fabricants	Clarifier les rôles / responsabilités des fabricants en finalisant la règle proposée expliquant quand et comment informer la FDA d'un arrêt ou d'une interruption de fabrication, en travaillant avec les fabricants sur les efforts d'assainissement et en encourageant les fabricants à adopter les meilleures pratiques pour éviter ou atténuer les pénuries
TACHE 1.4 Améliorer les communications publiques sur les pénuries de médicaments	Continuer à améliorer les communications publiques de la FDA sur les pénuries de médicaments en développant une application smartphone pour que les personnes puissent accéder instantanément à cette information, mise à jour du site Web pour inclure la (les) catégorie (s) thérapeutique (s) pour les produits en pénurie, et améliorer la fonctionnalité du site Web en ajoutant tri et capacités de recherche.

(9) Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments » [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf
 (62) The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) - Title X [Internet]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>

Objectif n°2: DEVELOPPER DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION À LONG TERME	
Élaborer des stratégies de prévention à long terme pour s'attaquer aux causes sous-jacentes des perturbations de l'approvisionnement et prévenir les pénuries de médicaments	
TACHE 2.1 Développer des méthodes pour encourager la qualité de fabrication	Identifier les moyens par lesquels la FDA peut mettre en œuvre des incitations positives pour promouvoir et soutenir les améliorations de la fabrication et de la qualité des produits.
TACHE 2.2 Utiliser la science ⁹⁷ de la réglementation pour identifier les signes précurseurs de pénuries	Continuer d'élaborer des approches axées sur les risques afin d'identifier les signaux d'alerte précoces pour les problèmes de fabrication et de qualité afin de prévenir les perturbations de l'approvisionnement.
TACHE 2.3 Accroître les connaissances pour développer de nouvelles stratégies pour faire face aux pénuries	Continuer de travailler, avec les parties prenantes, pour approfondir notre compréhension des problèmes liés aux pénuries, notamment pour déterminer si un programme de partenaires de fabrication qualifiés serait réalisable et bénéfique. Ces informations supplémentaires pourraient aider à élaborer de nouvelles stratégies pour remédier aux pénuries de produits.

Ainsi, la FDA pense pouvoir jouer un rôle clé dans la lutte contre les ruptures de médicaments mais souligne l'importance d'une collaboration entre elle, les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les patients car chaque acteur a un rôle à jouer, notamment dans la notification des ruptures de médicaments.

En pratique, la mise en application de ce plan de stratégie et la gestion des pénuries aux États-Unis se traduit par différentes actions possibles, par exemple :

- La conception d'un plan d'allocation pour limiter la distribution de médicaments selon des critères médicaux ;
- Une communication fréquente avec les fabricants et sous-traitants pour connaître les obstacles, problèmes majeurs qui peuvent survenir et qui pourraient entraîner une pénurie. Identifier si nécessaire d'autres fabricants afin d'augmenter la production de médicaments ;
- La mise en place d'un stock robuste, surtout avant des changements majeurs dans le processus de fabrication ;
- L'accélération des demandes réglementaires ou la mise en place d'une flexibilité réglementaire.

Pour préciser la notion de flexibilité réglementaire, la FDA prend l'exemple de particules (de verre, de métal) trouvées dans un médicament injectable, « médicament dit nécessaire ». Si, à la suite de cette découverte, tous les lots sont retirés, alors ce médicament sera en rupture. De ce fait, la FDA a accepté une flexibilité réglementaire : la FDA « a exercé son pouvoir discrétionnaire pour autoriser la distribution du produit avec une lettre d'avertissement aux professionnels de la santé les enjoignant à utiliser un filtre lors de l'administration du médicament » (9). Le fabricant a dû démontrer que le filtre n'impactait pas la qualité du médicament et pouvait éliminer l'entièreté des

(9) Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments » [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

particules. La FDA a également travaillé avec ce dernier pour trouver la cause du problème, y remédier et permettre au fabricant de reproduire au plus vite le médicament, sans utilisation de filtre.

Cette flexibilité réglementaire est donc temporaire et est beaucoup utilisée par la FDA comme par exemple pour des composants de nutrition parentérale.

Ainsi, la FDA évalue toutes les situations de pénurie, en détermine l'impact sur la santé publique, le risque pour les patients et tente de trouver des solutions, des flexibilités pour faire face à ces pénuries.

3.1.2 Bilan du plan stratégique de la FDA et impact en Europe

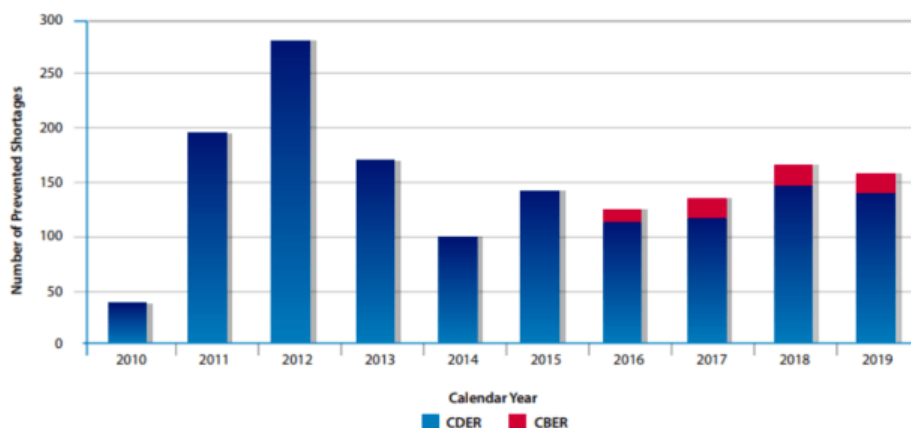
Après avoir abordé le plan stratégique de la FDA dans la lutte contre les pénuries de médicaments, la question est de savoir si ce plan a été efficace. En 2016, 4 ans après la mise en place de ce plan, les résultats étaient notables.

D'après le rapport de 2018 et 2019 sur les ruptures de médicaments de la FDA (63)(64), le nombre de ruptures avait quadruplé entre 2005 et 2011 passant de 61 à plus de 250 ruptures par an. Cependant, grâce à son plan stratégique, la FDA est parvenue à inverser la tendance. Selon le CDER (FDA's Center for Drug Evaluation and Research), nous pouvons voir sur la [Figure 23](#) que la FDA a aidé à prévenir environ 191 ruptures de médicaments en 2011, 282 ruptures en 2012, 170 ruptures en 2013, 101 ruptures en 2014, 145 ruptures en 2015 et 115 ruptures en 2016. D'après le CDER et le CBER (FDA's Center for Biologics Evaluation and Research), en 2017, ce chiffre s'élevait à 145, en 2018 à 160 et en 2019 à 154. Il est vrai que cela n'a pas permis d'enrayer toutes les pénuries, mais le nombre de ruptures a nettement diminué.

(63) FDA. Report on Drug Shortages for Calendar Year 2018 - Section 506C-1 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. p. 21.

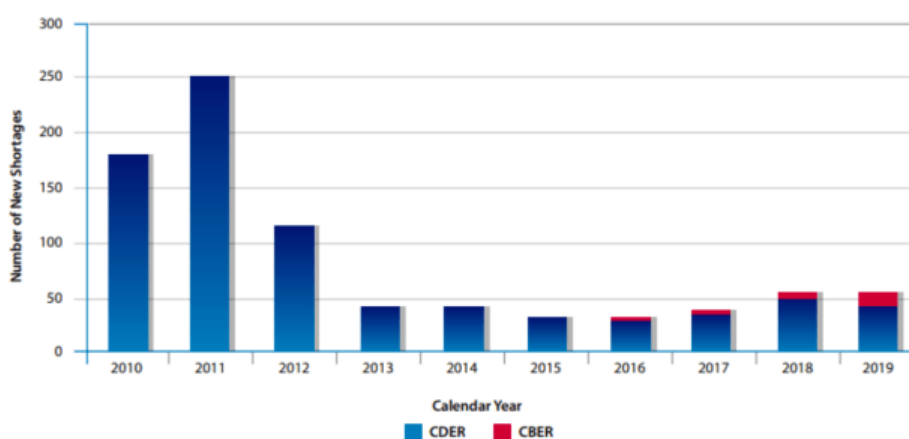
(64) FDA. Report on Drug Shortages for Calendar Year 2019 - Section 506C-1 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. p. 20.

Figure 23 : Nombre de rupture de médicaments évité par an, 2010-2019 (source : FDA)



Comme nous pouvons le voir sur la Figure 24 issu du rapport 2019, le nombre de ruptures a fortement diminué de 2011 à 2016, avec notamment 23 ruptures en 2016 contre 251 en 2011. Cependant, le problème des pénuries n'est pas résolu. En effet, nous pouvons voir qu'à partir de 2017, le nombre de ruptures par an est reparti à la hausse, avec 54 ruptures en 2018 et 51 ruptures en 2019, mais ces chiffres sont bien loin des 250 ruptures de médicaments de 2011. La principale cause de cette nouvelle hausse est la fermeture de deux sites de deux principaux fabricants de médicaments en 2017 et 2018, ce qui a provoqué une diminution de la capacité de fabrication et donc de l'approvisionnement de nombreux produits pharmaceutiques.

Figure 24 : Nombre de rupture de médicaments par an, 2010-2019 (source : FDA)



Le plan stratégique issu de la loi sur la sécurité et l'innovation a donc porté ses fruits mais la FDA ne relâche pas ses efforts pour autant. Dans son rapport « *Drug shortages : root causes and potential solutions* » (65), le groupe de travail émet trois recommandations et la FDA prévoit plusieurs initiatives et propositions législatives

(65) FDA. Drug Shortages: Root causes and potential solutions [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/131130/download>

visant à prévenir les pénuries ou à les atténuer lorsqu'elles se produisent. Par exemple, la FDA pourrait exiger d'allonger les dates d'expiration pour atténuer une situation de pénurie puisqu'une rupture de médicaments peut être exacerbée si les médicaments doivent être jetés parce qu'ils dépassent une durée de conservation. Une autre initiative est d'exiger la mise en place de plan de gestion des risques pour certains médicaments afin d'identifier les vulnérabilités dans la chaîne d'approvisionnement et de fabrication et d'élaborer des plans pour y faire face.

Les États-Unis semblent donc être très impliqués dans la gestion des ruptures à tel point que l'Europe prend exemple sur la FDA. Comme l'explique le plan d'action du LEEM de 2019, en 2018, l'EMA a commencé à se pencher sur le principe de flexibilité réglementaire introduit dans le plan stratégique de la FDA. L'EMA a mis en place « *une consultation en ligne sur le sujet des non-conformités aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), dans le cadre des ruptures de stock. L'objectif est de déterminer quels sont les États membres acceptant, ou non, le principe d'une flexibilité réglementaire qui faciliterait la libération de lots de médicaments dits essentiels, en cas de déclaration de non-conformité* » (5).

De nombreux pays comme les États-Unis, la France, mais également des continents entiers comme vu précédemment avec l'Europe s'efforcent de lutter contre les ruptures de médicaments à leur manière, en mettant en place différents dispositifs. Mais existe-t-il une harmonisation et des recommandations mondiales ?

3.2 Les recommandations mondiales pour lutter contre les ruptures de médicaments

L'accès aux médicaments dans le monde entier est remis en question du fait de nombreuses ruptures de stock et de pénuries touchant aussi bien les médicaments essentiels que les vaccins. Étant donné que la gestion des pénuries d'un pays peut impacter l'approvisionnement des médicaments dans d'autres pays, notamment si ce pays a une politique préventive de stockage des médicaments, il est nécessaire de coordonner la gestion des ruptures de médicaments au niveau mondial. Nous allons ainsi voir dans cette partie les recommandations de la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) dans un premier temps (3.2.1) puis les recommandations de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) dans un deuxième temps (3.2.2).

(5) Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

3.2.1 Les recommandations de la Fédération Internationale Pharmaceutique

La Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) est très impliquée dans la gestion des pénuries de médicaments depuis de nombreuses années. En 2013, la FIP a publié un rapport (66) dans le cadre du Sommet International sur la pénurie des médicaments qui a eu lieu au Canada. Lors de ce sommet, ont été abordées à la fois les causes, les conséquences des ruptures mais également les solutions potentielles pour faire face aux pénuries de médicaments. De ce sommet, sont ressorties six principales recommandations. Ces six recommandations ont été reprises et améliorées dans le rapport « *Déclaration de politique de la FIP sur les pénuries de médicaments* » adopté en septembre 2020. (67)

La première recommandation porte sur la transparence et la communication des différents acteurs impliqués dans les pénuries. Cette recommandation a pour vocation de pousser les pays à améliorer l'information envers le public pour que les patients puissent avoir accès à des informations complètes, en temps voulu, sur les pénuries touchant leur traitement. Pour cela, chaque pays doit mettre en place des portails nationaux afin de collecter toutes informations sur les médicaments, de signaler automatiquement les pénuries et, via un algorithme, permettre de détecter de manière précoce les tensions d'approvisionnement et donc d'anticiper les pénuries. La FIP a d'ailleurs remarqué qu'il existe déjà plusieurs systèmes au niveau national comme par exemple le DP-rupture en France mais aussi « *le système d'information sur les pénuries de médicaments* » en Espagne ou encore « *le bulletin de gestion et de pénurie de médicaments actuel de l'ASHP* » aux États-Unis. L'objectif final serait que toutes ces informations soient centralisées au niveau international.

La recommandation suivante est la mise en place d'un processus permettant de déterminer les produits vulnérables ou critiques et d'en établir une liste. Chaque pays pourrait adapter la liste d'un point de vue locale. D'après le rapport, « *les critères de désignation comme produits critiques ou vulnérables seraient basés sur la vulnérabilité de l'approvisionnement, la complexité de la production, le nombre et l'emplacement des sites de fabrication de substances actives pharmaceutiques et de produits pharmaceutiques finis, la nécessité médicale et la capacité de substitution* » (66) et permettrait de déterminer les médicaments les plus à risque de ruptures.

La troisième recommandation concerne les acheteurs de médicaments pour qu'ils soient encouragés à adapter un processus d'approvisionnement actif, c'est-à-dire

(66) Report of the International summit on medicines Shortage - Juin 2013 - FIP [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf

(67) Fédération Internationale Pharmaceutique. Déclaration de politique de la FIP sur les pénuries de médicaments [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.fip.org/file/4941>

fournir leurs prévisions d'achat tout en communiquant davantage avec les fournisseurs pour bénéficier d'un approvisionnement continu. Ainsi, les acheteurs sont encouragés à quantifier la demande de manière plus précise, à s'approvisionner durablement auprès de plusieurs sources et à avoir des approches réfléchies et adaptées en fonction du produit.

La quatrième recommandation vise à promouvoir l'harmonisation des pratiques réglementaires entre les pays ou, a minima, de supprimer la variabilité des pratiques entre pays lorsque celle-ci n'est pas justifiée.

La cinquième recommandation a pour but d'encourager les pays à créer un organisme chargé de recueillir des informations sur l'offre et la demande pour ceux qui n'en ont pas déjà. Cette agence doit avoir pour rôle d'établir un cadre éthique notamment pour la gestion des ressources en cas de pénurie mais doit également, selon le rapport Déclaration de politique de la FIP sur les pénuries de médicaments, « *coordonner la diffusion des informations sur le stock national disponible tout au long de la chaîne d'approvisionnement* »(67)

Enfin, la dernière recommandation invite les différents pays à mettre en place des stratégies basées sur des données factuelles dans le but d'atténuer les risques de pénuries, comme par exemple la mise en place d'un plan de contingentement, des plans prévoyant les situations de pandémie, la mise en place de stocks de sécurité.

3.2.1 Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est très impliquée concernant l'accès des médicaments dans le monde entier. C'est pourquoi elle évalue l'ampleur et la nature des pénuries de médicaments et de vaccins dans le monde au moyen de revues de la littérature, d'analyses de bases de données nationales existantes sur les notifications et d'entretiens avec les parties prenantes. En consultation avec ses partenaires, l'OMS mène diverses enquêtes pour recueillir des informations supplémentaires, en particulier auprès de pays ne disposant pas d'un mécanisme national de notification public, dans le but de mieux appréhender les ruptures et d'établir des recommandations mondiales.

Dès 1977, différents dispositifs ont été mis en place comme notamment la liste des médicaments dits essentiels. Depuis, un comité d'expert se réunit tous les deux ans pour l'actualiser. Les médicaments essentiels sont des médicaments qui répondent aux besoins prioritaires de santé de la population. Les critères de sélection de ces médicaments sont notamment fonction de la prévalence de la maladie, la santé

(67) Fédération Internationale Pharmaceutique. Déclaration de politique de la FIP sur les pénuries de médicaments [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.fip.org/file/4941>

publique, des preuves d'efficacité et d'innocuité des médicaments ainsi que des coûts et de leur rentabilité. Selon l'OMS, les médicaments inscrits sur cette liste sont destinés à être disponibles dans le cadre de systèmes de santé fonctionnels à tout moment, en quantités adéquates, dans les formes galéniques et posologiques appropriées, avec une qualité garantie et à un prix que l'individu et la communauté peuvent se permettre (comparaison efficacité-coût). Sur cette liste, nous pouvons par exemple retrouver des agents chimiothérapeutiques injectables, des anesthésiques injectables. Bien que ce ne soit pas une norme mondiale, on peut observer une acceptation mondiale de ce concept et la plupart des pays ont établi une liste nationale de médicaments essentiels. (68)

Au cours des diverses assemblées mondiales de la santé, l'OMS a adopté des résolutions concernant la lutte des pénuries de médicaments. En mai 2016, lors de la 69^{ième} assemblée mondiale de la santé, le directeur général a pris la résolution de mener une enquête sur l'ampleur, la nature, les causes des pénuries et de mettre en place un dispositif de notification mondiale des ruptures de médicaments pour mieux les détecter, les anticiper et les gérer. Dans le même ordre d'idée, l'assemblée mondiale de la santé souhaite développer ou renforcer les systèmes permettant de surveiller l'offre et la demande, pour mieux surveiller la disponibilité des médicaments et alerter les services d'achat en cas de tension d'approvisionnement. Elle souhaite également promouvoir le partage des pratiques entre pays et demande au directeur général d'élaborer des définitions des ruptures de médicaments, tout cela dans le but de parvenir à des processus d'achat, de distribution, de gestion permettant de limiter le nombre de pénuries de médicaments.

Ainsi lors de la 140^{ième} session du conseil exécutif du 5 décembre 2016, deux définitions de la pénurie ont été élaborées, du côté de l'offre et du côté de la demande :

- *« Du côté de l'offre : une « pénurie » apparaît lorsque l'approvisionnement en médicaments, en produits de santé ou en vaccins identifiés comme essentiels par le système de santé est considéré comme insuffisant pour répondre aux besoins de la santé publique et des patients. Cette définition ne se réfère qu'à des produits déjà approuvés et commercialisés pour ne pas entrer en conflit avec les calendriers de recherche et développement.*
- *Du côté de la demande : une « pénurie » intervient lorsque la demande excède l'offre en un point quelconque de la chaîne d'approvisionnement et cette pénurie peut finalement déboucher sur une « rupture de stock » au point de délivrance de services au patient concerné, si la cause de cette pénurie ne peut être éliminée en temps utile compte tenu des besoins cliniques du patient. »(69)*

(68) WHO. WHO | Essential medicines [Internet]. World Health Organization; [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/

(69) Organisation mondiale de la santé. Conseil exécutif, cent quarantième session, Lutter contre la pénurie mondiale de médicaments et de vaccin [Internet]. 2016 déc. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273238/B140_19-fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y

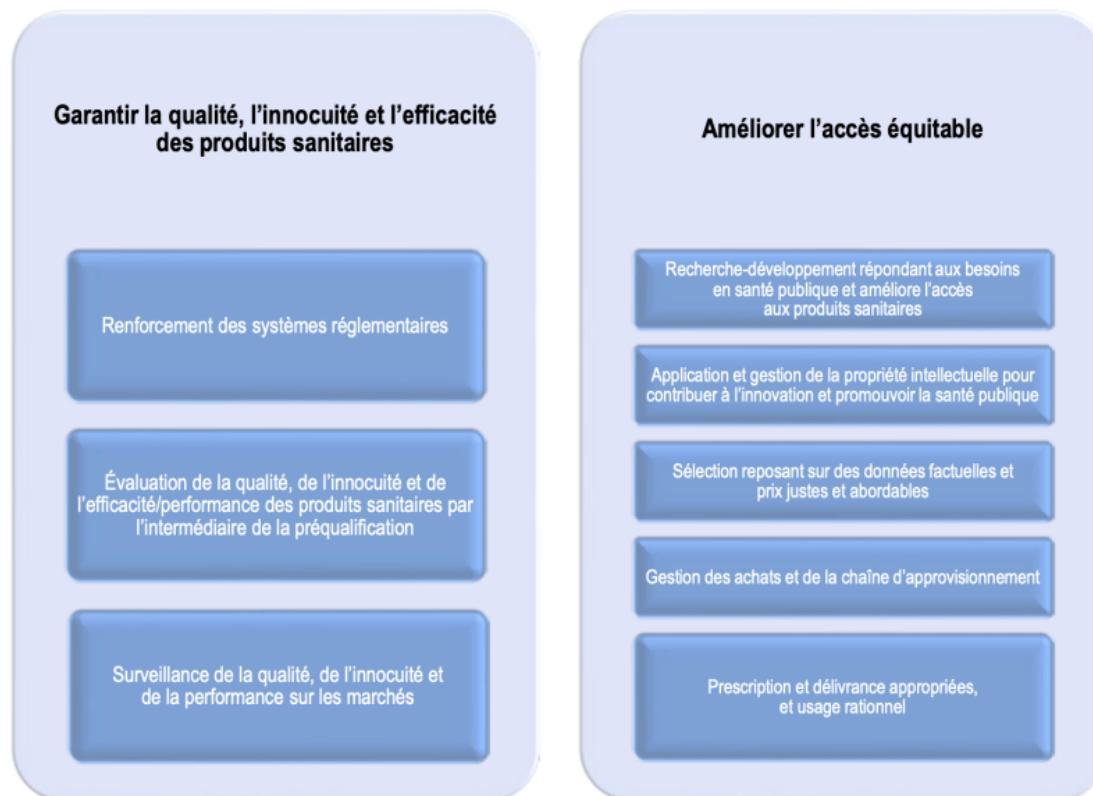
En 2017, les différentes bases de données et systèmes existants de notification des pénuries des états ont été examinés par l'OMS dans le but d'en tirer le meilleur et de concevoir ce dispositif de notification mondiale des pénuries et ruptures de stock de médicaments. En termes d'acteurs et de sources, l'OMS a identifié plusieurs notificateurs à savoir : les autorités nationales compétentes, les fabricants, les distributeurs, les fournisseurs, les dispensateurs. Selon le rapport de l'OMS du conseil exécutif du 12 janvier 2018, intitulé « *Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines* » (70), seules les ruptures des médicaments essentiels présents sur la liste de l'OMS seraient notifiées dans ce système.

En mai 2018, lors de la 71^{ème} Assemblée mondiale de la santé, l'assemblée a examiné un rapport du directeur général intitulé « *Lutter contre la pénurie mondiale de médicaments et de vaccins et en favoriser l'accès* » et a demandé au directeur général d'élaborer une feuille de route, après concertation avec les états membres, concernant l'accès des médicaments pour la période 2019-2023. Ainsi, en juillet 2018, différents états membres ont été consultés à propos du projet de feuille de route et 62 pays ont fait leurs observations. Cette feuille de route a été révisée lors de différents conseils exécutifs et présentée à plusieurs reprises à l'assemblée mondiale de la santé.

Attachons-nous quelques temps sur cette feuille de route présentant les travaux de l'OMS dans la lutte contre les ruptures de médicaments. Dans la dernière version présentée en avril 2019, lors de la 72^{ème} assemblée mondiale de la santé, la feuille de route est structurée en deux domaines à savoir : « *Garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits sanitaire* » et « *Améliorer l'accès équitable* » comme l'illustre la Figure 25.

(70) World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé). Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines [Internet]. 2018 janv. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274031/B142_13-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Figure 25 : Domaines stratégiques de la feuille de route pour l'accès aux médicaments, aux vaccins et autres produits sanitaires, 2019-2023 (source : OMS)



Dans le domaine « *Gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement* », une activité intitulée « *Gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement pour des produits de qualité garantie* » prévoit une mesure pour lutter contre les pénuries de médicaments. En termes d'action, l'OMS prévoit de mettre en place un système de détection précoce des pénuries via son système de notification rapide et mondiale de pénurie, de recueillir et analyser les informations concernant l'offre et la demande mondiale, d'analyser les marchés et de dialoguer avec l'industrie pharmaceutique pour permettre un approvisionnement sécurisé et, en fonction des risques identifiés, mettre en place des mesures correctives. Différents jalons ont été fixés, tels que la mise en place d'une base de données sur les pénuries d'ici 2021 et l'actualisation de cette base de données ainsi que l'application de mesures d'atténuation d'ici 2022-2023.

L'OMS se focalise sur la gestion des achats et la chaîne d'approvisionnement pour faire face aux pénuries. Selon elle, un approvisionnement approprié, en temps voulu, à tous les niveaux de la chaîne est possible via une bonne gestion des pratiques d'achats et de la chaîne d'approvisionnement. C'est pourquoi elle souhaite poursuivre ses efforts concernant l'optimisation des achats et de la chaîne d'approvisionnement, notamment en s'appuyant sur la prévision des achats et des besoins via une meilleure collaboration et en améliorant la distribution, le stockage et la gestion de ces stocks via de nouvelles lignes directrices.

Au travers de sa feuille de route 2019-2023, l'OMS tente donc de lutter contre les pénuries de médicaments aux conséquences sanitaires importantes. L'OMS est consciente de l'impact néfaste des pénuries de médicaments aussi bien sur la santé des patients que sur le système de santé mondial comme par exemple le fait que les ruptures de stocks peuvent contribuer à l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens.

CONCLUSION

Au-delà de l'impact financier, les ruptures de médicaments représentent un enjeu majeur de santé publique et mettent en péril la santé des patients. Les difficultés liées à la production, l'augmentation du volume de vente, les contextes réglementaires et économiques mais surtout la mondialisation de la fabrication, sont de nombreuses causes des ruptures de médicaments auxquelles le monde entier a dû faire face. Il était urgent d'agir sur ces causes et de mettre en place divers dispositifs pour lutter contre les ruptures de médicaments.

En France, bien que les premières obligations soient apparues en 2012 via le décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, la gestion de la lutte contre les pénuries a connu une réelle avancée via la mise en place du DP-rupture en 2013 et la loi du 26 janvier 2016 instaurant la notion de MITM et la mise en place de PGP. Au fil des années, le gouvernement, en lien avec la sécurité sociale, l'ANSM, le LEEM, les industries pharmaceutiques et tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament, a renforcé les dispositifs au travers de nouveaux textes législatifs, de nouvelles obligations pour chaque acteur et de nouveaux outils. Entre la mise en application de la LFSS 2020 ajoutant de nouvelles obligations pour l'industrie pharmaceutique et les prochaines nouveautés, telles que les lignes directrices de l'ANSM sur les PGP et le portail dématérialisé des déclarations, la question est de savoir si la France va réussir à diminuer le nombre de ruptures de médicaments ou du moins réussir à mieux y pallier.

La question des ruptures de médicaments ne touche pas que la France mais le monde entier. C'est pourquoi, un cadre européen mais également un cadre international pour lutter contre les pénuries de médicaments semblent être des outils indispensables. L'amélioration de l'intégrité et de la qualité des chaînes d'approvisionnement mondiales, des processus d'achat et de notification des tensions d'approvisionnement pourraient permettre d'améliorer la gestion des pénuries de médicaments. Cette meilleure gestion des médicaments via une production mondiale adaptée pourrait également éviter le gaspillage et donc avoir un impact sur l'environnement.

Coopération, coordination et communication mondiales sont donc les mots clés pour éviter une pénurie de médicaments. Il serait judicieux de se demander si l'OMS ne pourrait pas avoir une force décisionnelle plus importante, pour émettre des obligations et non de simples recommandations, applicables au monde entier et ainsi avoir une politique mondiale de gestion des pénuries de médicaments.

ANNEXE 1 : Informations-types pouvant être intégrées au PGP



Informations-types pouvant être intégrées au PGP

A) Informations générales

Le produit, sa classe thérapeutique, son usage (contexte médical, y compris l'usage hors AMM, le cas échéant), sa part de marché et le nombre d'acteurs, les canaux de distribution (ville/hôpital), les conséquences d'une rupture dont l'impact patient (préciser, le cas échéant, la ou les population(s) particulièrement exposée(s)), les alternatives disponibles sur le marché français (par indication le cas échéant), les conditions de sa substitution...

Recommandations :

- Indiquer dans la partie A les informations qui ne changent pas (ou peu)
- Prévoir en annexe du PGP la fiche ANSM partiellement pré-remplie.

B) Éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risque tout au long de la « supply chain » de la fabrication à la distribution sur le marché (exemples – non exhaustifs) :

- 1) Liste des composants critiques et sources d'approvisionnement
 - Substance(s) active(s) - **Préciser le nombre de sites, leur nom et leur localisation**
 - Excipients et autres composants critiques, le cas échéant (= dont l'approvisionnement présente un risque / une fragilité identifiée. **Préciser la nature du risque/de la fragilité**).
- 2) Produit fini - **Préciser le nombre de sites, leur nom et leur localisation**
- 3) Profil de risque de la chaîne d'approvisionnement - **Compléter le tableau joint en annexe, qui permet une cotation de chaque type de risque entre 1 et 5.**
- 4) Conclusion formalisée sur les risques identifiés et le risque résiduel accepté.

Recommandation :

- Indiquer dans la partie B les informations qui justifient les mesures proposées en C et D. **Les risques dont la cotation est élevée justifient de proposer des mesures décrites en C) et D) pour la prévention des ruptures.**

C) Mesures en place visant à prévenir et gérer les ruptures de stock (on parlera toujours de produit fini destiné au marché France) et limiter l'impact des tensions voire des ruptures de stock en France

- 1) Surveillance et prévention :
 - Stock* destiné au marché national / stock de sécurité* et seuil d'alerte* justifiés au regard de l'analyse de risque, localisation, historique des ruptures, dispositif de gestion des stocks, autres... Préciser s'il s'agit de conditionnements primaires ou de boîtes de médicaments de modèle France.

* cf les définitions en fin de document

- En cas de risque de rupture pressenti : Chaîne d’alerte - Communication interne au laboratoire (y compris la maison- mère) / externe : quelles cibles, comment les informer ? (faire référence à une procédure interne ?)
 - Sécurisation de la chaîne d’approvisionnement (le cas échéant) : Autre site de fabrication de matières premières et/ou de produit fini (**sites alternatifs, opérationnels ?**)
- 2) Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d’approvisionnement si celle-ci devenait effective.
- Contingement et mise en place d’allocation, restrictions de l’usage, remobilisation des stocks (**redéfinition des destinataires, du partage grossistes/dépositaires, ou ville/Hôpital, le cas échéant**).
 - Mesures de communication complémentaires à la déclaration à l’ANSM :
 - DHPC, numéro vert (cas exceptionnels), mailing, Q/A (**donner des précisions, le cas échéant**)
 - Cibles pertinentes spécifiques au médicament : Professionnels de Santé, Associations de Patients, Sociétés Savantes...
 - Palliation – Alternatives thérapeutiques identifiées par le laboratoire
 - Alternatives thérapeutiques disponibles en France **si possible**
 - Alternatives thérapeutiques à l’étranger pouvant être importées
- 3) Consigner les informations connues et les rapports des historiques des ruptures ainsi que les documents utilisés (**et/ou indiquer où ceux-ci sont consultables**) : historique des investigations/démarches déjà menées, y compris celles ne pouvant pas être retenues.

D) Mesures envisagées à moyen terme

Recommandation : Cette rubrique doit être renseignée **en tenant compte de l’expérience acquise, faisant suite à des ruptures ou à des audits / inspections avec mise en œuvre du plan, afin d’améliorer la gestion des ruptures.**

E) Périodicité de revue du PGP (en tant que de besoin suivant procédure interne)

F) Référencement du document (titulaire/exploitant)

ANNEXE Définitions

- **Niveau de stock et couverture de stock**

Niveau de stock = exprimé en quantité de stock (N unités).

Couverture de stock : la couverture de stock est un indicateur mesurant, en fonction des sorties quotidiennes, le nombre de jours de consommation auxquels le stock peut faire face ; c’est une durée dont

la valeur est estimée, puisqu'elle est établie par calcul en fonction de la consommation moyenne observée »). Dans la répartition elle est exprimée en nombre de jours alors qu'en laboratoire c'est, en général, en nombre de mois. »

Le niveau de stock est donc une valeur exacte, objective, mais elle ne donne aucune indication sur la durée de consommation disponible correspondante.

La couverture de stock n'est pas une valeur exacte, puisqu'elle est établie par calcul. En revanche, elle donne une idée de durée qui est utile pour faire des projections.

- **Stock de sécurité**

Le stock de sécurité est la quantité de stock prévue pour se protéger contre les fluctuations de la demande ou des approvisionnements.

On peut l'exprimer en quantité et/ou en jours de couverture.

Si tous les processus fonctionnent bien et qu'il n'y a pas d'alea, le produit est réapprovisionné au moment même où son niveau de stock atteint le stock de sécurité.

Celui-ci est propre à chaque médicament en fonction de nombreux paramètres : temps de cycle, quantité minimale de commande, fiabilité de la supply-chain (niveau de risque concernant les alea), importance du produit/impact potentiel d'une rupture...

Dans le processus de gestion des stocks, le fait d'utiliser de façon ponctuelle une partie du stock de sécurité pour satisfaire une demande imprévue ou en raison d'un retard ponctuel d'approvisionnement peut être considéré comme normal jusqu'à un certain point (à savoir, si ce recours reste dans des limites maîtrisées. La politique de gestion des stocks peut prévoir la définition d'une fréquence acceptable d'utilisation du stock de sécurité, au-delà de laquelle des actions devront être prises pour fiabiliser l'approvisionnement et prévenir les tensions, puisque le dépassement de cette fréquence est un signal pouvant indiquer qu'il n'y a pas suffisamment de stock. Au contraire, une baisse de cette fréquence peut signaler que le niveau de stock pourrait être revu à la baisse sans générer de risque sur la disponibilité du produit).

- **Seuils d'alerte**

Le recours ponctuel au seuil de sécurité faisant partie du fonctionnement normal du processus de gestion des stocks, il est nécessaire de fixer un seuil d'alerte – naturellement inférieur au niveau de stock de sécurité - à partir duquel on considère que le risque potentiel de rupture nécessite une attention voire des actions particulières (information du PR, investigation des causes de la situation, déclaration à l'ANSM etc.)

Exemple pour un produit avec un stock de sécurité de 2 mois : fixer un seuil d'alerte en interne à 1 mois permet de gérer les fluctuations « normales » sans déclencher d'alerte et de se mettre en alerte lorsque le risque de rupture atteint un niveau considéré comme inacceptable – nécessitant donc des actions de maîtrise du risque. Il est sans doute plus parlant d'exprimer ces valeurs en durée de couverture de stock plutôt qu'en quantité.

Les PGP peuvent prévoir un tel seuil d'alerte par produit, voire une quantité minimum à bloquer en vue d'un contingentement éventuel dès lors que le seuil d'alerte est atteint.

Plan de Gestion de Pénurie

Support à l'évaluation du risque de tension ou rupture d'approvisionnement entre les fournisseurs et l'exploitant

Produit :

Éléments de fragilité / causes possibles de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif - non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblance d'une défaillance				Evaluation du laboratoire (1, 2, 3, 4)	COMMENTAIRES (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 - Très Faible	2 - Faible	3 - Moyen	4 - Important		
Approvisionnement en substances actives	<p>PROCESSUS DE FABRICATION:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité des composants et intermédiaires - Robustesse / sensibilité du procédé (ex. étapes critiques), historique défauts qualité... <p>FURNISSEURS ACTIFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité... - Capacité et flexibilité de production : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel... <p>ALTERNATIVES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Source unique ou existence de fournisseurs alternatifs rapidement utilisables ? 	Défaillance de l'approvisionnement peu vraisemblable : Fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives), historique robuste, pas de fragilité particulière des processus.	Défaillance possible du fait de points de fragilité identifiés, mais des mesures de prévention efficaces sont en place (plans d'actions préventives du fournisseur, et/ou au moins une source alternative est active...).	Défaillance possible, sans mesures de prévention suffisantes pour traiter les points de fragilité identifiés. Une palliation est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est identifiée et activable rapidement).	Défaillance possible, sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de palliation possible (pas de source alternative identifiée ou activable).	Substances actives	
Approvisionnement en autres composants critiques (excipients, dispositifs intégrés à la spécialité...)						Autres composants critiques	
Processus de fabrication du produit fini (risques particuliers, étapes critiques)	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité des composants et intermédiaires - Type de production (ex. bioproduction, MTI...) - Robustesse / sensibilité du procédé - points de fragilité - Durée du cycle de production - Historique déviations / défauts qualité - Points sensibles stockage/transport... 	Défaillance peu vraisemblable, pas de point de fragilité particulier	Points de fragilité identifiés mais la probabilité d'une défaillance impactant l'approvisionnement est limitée par des mesures préventives	Points de fragilité particuliers, pas totalement adressés ou adressables, une défaillance impactant l'approvisionnement est possible.	Points de fragilité significatifs, production sensible / à risque.	Processus de fabrication Produit fini	
Chaîne d'approvisionnement du produit fini	<p>FRAGMENTATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clarté/complexité de la supply chain : Mapping bien établi et connu ? - Nombre de sites intervenants, sous-traitance en chaîne... <p>SITES FABRICANTS ACTIFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité... - Capacité et flexibilité de production : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel... <p>ALTERNATIVES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fabricant unique ou sites alternatifs ? Actifs ou juste enregistrés ? 	Défaillance peu vraisemblable : Supply chain bien établie et robuste, fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives).	Défaillance possible du fait de points de complexité / fragilité identifiés mais des mesures de prévention efficaces sont en place et/ou au moins une source alternative est active.	Défaillance possible, points de complexité/ fragilité pas totalement adressés. Une palliation est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est activable rapidement).	Défaillance possible, sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de palliation possible (pas de source alternative identifiée ou activable).	Chaîne d'appro du Produit fini	
Éléments de marché, variabilité...	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité des ventes globales / impact des fluctuations sur l'approvisionnement destiné à la France - Variabilité des ventes nationales (saisonnalité, exposition à des pics de consommation...) - Existence de produits d'autres laboratoires dont la rupture aurait un impact important sur le produit considéré. - Quantité nombre de lots sur le marché français (impact sur le risque de rupture en cas de rappel de lot). 	Défaillance peu vraisemblable : consommation stable, marché partagé/acteurs multiples, probabilité de rupture limitée si rappel de lot...	Demande assez stable mais défaillance possible en cas d'événement particulier (ex. concurrent, rappel de plusieurs lots).	Demande assez instable, et/ou le volume du stock peut être significativement impacté par des aléas extérieurs (demande globale, défaillance d'un acteur majeur...)	Niveau de stock très exposé aux aléas.	Éléments de marché, variabilité	

ANNEXE 2 : Formulaire de déclaration de rupture de stock à l'attention des laboratoires

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

Ce formulaire doit être rempli pour une seule spécialité ou gamme de spécialités. Si une gamme est concernée, remplir les paragraphes 2-3-6-7 pour chaque spécialité de la gamme.

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

1. Informations générales	
Nom et adresse de l'exploitant : [] (Lieu d'exercice du pharmacien responsable)	
Pharmacien responsable : []	Personne en charge du dossier : [] (le cas échéant)
Tél : []	Tél : []
Tél portable : []	Tél portable : []
Mail : []	Mail : []
Date de déclaration par l'exploitant : Cliquez ici pour entrer une date.	

2. Informations produit
<ul style="list-style-type: none"> Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation : [] DCI : [] Code ATC du produit : []

3. Indications thérapeutiques du produit
<ul style="list-style-type: none"> Préciser les indications pour lesquelles la rupture ou le risque de rupture du médicament entraîne un risque de santé publique :
[] [] [] [] []

4. Alternative(s)
<ul style="list-style-type: none"> Avez-vous connaissance de l'existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses ?
Ville : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles : []
Hôpital : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles : []

VOLET 1

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

5. Cause de la rupture ou du risque de rupture

- Préciser la ou les causes de la rupture en détaillant le contexte

■
■
■
■

6. Distribution en France de la spécialité

Ville

- Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : ■
- Part de marché : ■

Hôpital

- Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : ■
- Part de marché : ■

7. Rupture ou risque de rupture

Ville

- Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : ■
- Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date.
- (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date.
- Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. ■

Hôpital

- Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : ■
- Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date.
- (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée : Cliquez ici pour entrer une date.
- Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. ■

8. Distribution hors France de la même spécialité

Hors UE Pays : ■

UE Pays : ■

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

■

VOLET 2

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

Version de la déclaration:

initiale

suivi – référence ANSM du dossier : **aaaa -RS- xxx**

1. Pour chaque indication pour laquelle la rupture du médicament entraîne un risque de santé publique, préciser les alternatives disponibles.

• Indication(s) de l'AMM : (dupliquer le champ autant de fois qu'il existe d'indications)

• Votre produit fait-il l'objet d'un PGP?

non

oui

○ Si non : justifier l'absence de PGP :

○ Si oui : transmettre les éléments du PGP prévoyant les mesures palliatives

Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses

Ville : non

oui

Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées incluant les spécialités génériques)

Hôpital : non

oui

Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées, incluant les spécialités génériques)

• Existe-t-il un usage hors AMM justifié?

non

oui

2. Solutions palliatives proposées

a. Possibilité de contingentement

1 - quantitatif : non oui

Si oui, expliciter les modalités prévues

2 - qualitatif : non oui

Si oui, expliciter les modalités prévues

VOLET 2

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

3 - restriction du circuit de distribution uniquement à la ville uniquement à l'hôpital

b. Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la même spécialité au sein de votre laboratoire

c. Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une même spécialité initialement destinés à d'autres marchés de UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition/importation)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :

- Type d'AMM :

- spécialité identique non oui (si non, préciser : dispositif d'administration différent, présentation différente...)

d. Possibilité de recours à une autre spécialité disponible à l'étranger (spécialité qui n'appartient pas à votre laboratoire)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :


- Type d'AMM :

- spécialité identique non (si non, préciser la différence) oui

e. Possibilité de re-mobilisation de stocks (hôpitaux, grossistes-répartiteurs)

f. Autres

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

3. Informations
Information proposée (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) 
<i>Joindre une copie des projets de documents d'information</i>

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Cliquez ici pour entrer une date.



BIBLIOGRAPHIE

1. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
2. Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique - Modifié par Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 - art. 3 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032926283/2016-07-23>
3. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
4. European Association of Hospital Pharmacist (EAHP). 2019 EAHP Medicines shortages report - Medicines shortages in european hospitals - prevalence, nature and impact on patient care [Internet]. Disponible sur: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_2019_medicines_shortages_report.pdf
5. Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM - 19/02/2019 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
6. Bilan 2019 ANSM : la hausse des ruptures d'approvisionnement se poursuit [Internet]. 2020 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://sante-achat.info/sourcing/bilan-2019-anism-la-hausse-des-ruptures-dapprovisionnement-se-poursuit/>
7. Parlement européen. Rapport européen sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent. 2020.
8. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7374.html#fnref20>
9. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments » [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf
10. Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>
11. OMS | Note d'information de l'OMS [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/InformationNote_nitrosamine-impurities/fr/
12. Atelier d'information presse - Ruptures de stock et d'approvisionnement -

20/05/2014 - LEEM [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

13. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement - HAS.

14. Rapport d'activité du CEPS 2019.

15. Rapport d'activité 2015 - CEPS [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf

16. E V, Hb G, M H, Aj W, G R, H W. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. JAMA [Internet]. 4 nov 2017 [cité 12 sept 2020]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322415/>

17. Rapport de réévaluation du bénéfice/risque Chlorhydrate de prométhazine - ANSM - Mai 2018 [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/fb43b5b621235cf988a9f142bcdfba1e.pdf

18. Ordre National des Pharmaciens. Impact des ruptures d'approvisionnement sur la santé des patients : n'oubliez pas de déclarer les cas de pharmacovigilance - Communications [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Impact-des-ruptures-d-approvisionnement-sur-la-sante-des-patients-n-oubliez-pas-de-declarer-les-cas-de-pharmacovigilance>

19. Rapport d'information - SÉNAT SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2017-2018 [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

20. Dr Maryse CAMUS-PISZEZ, Groupe hospitalier Sud île de France. Pénuries et ruptures de stock : pourquoi et comment les gérer ? [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock__mcamus_stages_3a_aphif_2019_1_.pdf

21. Observatoire sociétal du médicament - Ipsos pour LEEM- Nov 2019.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/Ipsos%20pour%20LEEM-Smartbus%20Confiance%20secteur%20et%20m%C3%A9dicament-nov%202019.pdf>

22. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883/>

23. Article R5124-59-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01/>

24. Article R5124-59 du Code de la Santé publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01/>

25. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des « short-liners » - Point d'Information [Internet]. 2019 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/grossistes-repartiteurs-lansm-prend-des-mesures-a-lencontre-des-short-liners>

26. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur:

- <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
27. Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf
 28. Fabrice Bordas, Cyprien Duplay, Jacques Buxeraud. Ruptures de médicaments : le rôle du DP-Ruptures - ScienceDirect. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370014003759>
 29. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf
 30. Lancement d'un comité de pilotage de lutte contre les pénuries de médicaments : l'Ordre engagé - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Lancement-d-un-comite-de-pilotage-de-lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-l-Ordre-engage>
 31. Formation DP rupture Laboratoires exploitants - Ordre National des Pharmaciens - 10/2014 [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307468/1559863/version/1/file/Pr%25C3%25A9sentation%2BDP-Ruptures.pdf>
 32. Article 151 de la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de la modernisation de notre système de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913941
 33. Article L5121-31 du Code de la Santé publique - Chapitre Ier quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (Articles L5121-29 à L5121-34) [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728/
 34. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>
 35. Arrêté du 26 juillet 2016 fixant la liste des vaccins devant faire l'objet des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=SRRej_KDAUdP9pmCI9Kel6T87ciU-LSNug9vaT-wWOVU=
 36. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434/>
 37. LEEM. Informations-type pouvant être intégrées au PGP.
 38. ANSM. GUIDE D'AIDE à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)
 39. Communiqué de Presse : Olivier VERAN et Agnès PANNIER-RUNACHER présentent le plan d'action du Gouvernement pour la relocalisation des industries de santé en France - 18/06/2020 [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur:

- https://minefi.hosting.augure.com/Augure_Minefi/r/ContenuEnLigne/Download?id=3131D866-B8A6-487A-92CE-C9F9FDE9CC2D&filename=2214%20-%20CP%20Plan%20d%27action%20Industries%20de%20Sant%C3%A9.pdf
40. Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0300 du 27/12/2019 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HRyO9GIQE-_ciXLkQ5QPzFW-c5JqEb-SEAz0MfCl1vU=
 41. LEEM. Forum Rupture. 2020 oct 15.
 42. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.
 43. Martin D, Mounier C, Chapel E, Celli B, Le-Saulnier C, Ratignier C. Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments – 2020-02 Séance du vendredi 16 octobre 2020 à 14h00 (par téléconférence).
 44. Covid-19 : le portail DP-Ruptures ouvert aux PUI pour gérer les ruptures de stock de médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.healthandtech.eu/fr/tour/news/11116/covid-19-portail-dp-ruptures-ouvert-pui-gerer-ruptures-stock-medicaments.html>
 45. Article L3131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041868007/
 46. Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Agir collectivement sur tous les fronts [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf
 47. Ordre national des pharmaciens. Rapport d'activité du CNOP 2019.
 48. LEEM. Communiqué de presse - Stop à la désinformation: les entreprises du médicament pleinement mobilisées pour mettre à la disposition des patients leurs traitements dans les meilleurs délais [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/C.P.-09-11-2020-Penuries.pdf>
 49. Définition : Qu'est-ce que le Big Data ? [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/definition-big-data>
 50. Larousse É. Intelligence artificielle [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257
 51. Machine Learning et Big Data : définition et explications de la combinaison [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/machine-learning-et-big-data>
 52. Ruptures de médicaments : le remède de la Big data et de l'IA [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://techtomed.com/ruptures-de-medicaments-comment-la-big-data-et-lintelligence-artificielle-peuvent-aider-a-y-remedier/>
 53. Merck injecte de l'IA dans sa supply chain [Internet]. 2019 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.enjeuxlogistiques.com/merck-injecte-de-lia-dans-sa-supply-chain/>
 54. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>

55. European Medicines Agency. Availability of medicines in Europe [Internet]. 2018 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>
56. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA) - 01/07/2019 [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf
57. Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues.
58. Official Journal of the European Union. Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak (2020/C 116 I/01) [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CI.2020.116.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2020:116:TOC>
59. EU4Health programme for a healthier and safer Union - European Commission [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/funding/docs/eu4health_factsheet_en.pdf
60. Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire. Rapport sur la pénurie de médicaments - comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI)). 2020.
61. European commission. rescEU [Internet]. 2019 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/echo/what/civil-protection/resceu_fr
62. The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) - Title X [Internet]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
63. FDA. Report on Drug Shortages for Calendar Year 2018 - Section 506C-1 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. p. 21.
64. FDA. Report on Drug Shortages for Calendar Year 2019 - Section 506C-1 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. p. 20.
65. FDA. Drug Shortages: Root causes and potential solutions [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/131130/download>
66. Report of the International summit on medicines Shortage - Juin 2013 - FIP [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf
67. Fédération Internationale Pharmaceutique. Déclaration de politique de la FIP sur les pénuries de médicaments [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.fip.org/file/4941>
68. WHO. WHO | Essential medicines [Internet]. World Health Organization; [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/
69. Organisation mondiale de la santé. Conseil exécutif, cent quarantième session, Lutter contre la pénurie mondiale de médicaments et de vaccin [Internet]. 2016 déc. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273238/B140_19-

fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y

70. World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé). Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines [Internet]. 2018 janv. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274031/B142_13-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MENETEAU Claire INE : 0908047961 D

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05 07 2021 à 17 h 00 Amphithéâtre ou salle : Jouvet
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Meneteau

Avis du directeur de thèse

Nom : PERROY

Prénom : Anne-Catherine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18.05.21

Signature: Azillat



Avis du président du jury

Nom : PERROY

Prénom : Anne-Catherine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18.05.21

Signature: Azillat

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 2/6/21
Le Doyen
B. Décaudin
B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : MENETEAU

Prénom : Claire

Titre de la thèse : Face aux enjeux des ruptures des médicaments, existe-t-il des solutions efficaces ?

Mots-clés : rupture de stock ; rupture d'approvisionnement ; causes ; conséquences ; dispositifs en place ; décret ; code de la santé publique ; ANSM ; exploitant ; MITM ; PGP ; DP-rupture ; iSPOC ; Europe ; international ; analyse ; efficacité.

Résumé : Depuis plusieurs années, le nombre de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement ne cessent d'augmenter et mettent à mal la disponibilité des médicaments à l'hôpital comme à l'officine. Ces ruptures, qui ont un impact sans précédent sur la santé des patients, ont poussé la France à réagir et mettre en place différents dispositifs. Ces moyens ont nécessité l'implication et la coordination de l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement pour prévenir et pallier ces situations de ruptures. Cependant la question des ruptures de médicaments ne touche pas que la France mais le monde entier. C'est pourquoi, un cadre européen mais également un cadre international sont indispensables à une meilleure gestion des ruptures de médicaments.

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse :

Mme PERROY Anne-Catherine, Docteur en Pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Assesseur :

Mr SERGHERAERT Éric, Docteur en Pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Membre extérieur :

Mme BONNART Charlotte, Docteur en Pharmacie
Chef de projet – Responsable Pharmaceutique, Bayer Healthcare SAS Loos