

2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Mise en place du plan de gestion de pénurie des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant

--

Implementation of shortage prevention plan for Major Therapeutic Interest drugs in a pharmaceutical laboratory

Comment mettre en place le plan de gestion des pénuries des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant ?

Prigot Barbara

Née le 19 mars 1998 à Tours (37)

Sous la direction du Dr. Chauvel Élise
Sous la codirection du Pr. Lagarce Frédéric

Membres du jury

Pr. Séraphin Denis | Président

Dr. Chauvel Élise | Directrice

Pr. Lagarce Frédéric | Co-Directeur

Pr. Riou Jérémie | Membre

Soutenue publiquement le :
27 novembre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

Mise à jour 10/06/24



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

Mise à jour 10/06/24



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

Mise à jour 10/06/24



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

Mise à jour 10/06/24

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mme Barbara Prigot déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **03/ 09 / 2024**





FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

Au Dr. Elise Chauvel,

Je te remercie de m'avoir accordée ta confiance en me proposant ce sujet et en acceptant de diriger ma thèse. La première expérience en industrie pharmaceutique a été fantastique grâce à toi. Je te remercie de ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements. Tu restes une source d'inspiration dans le travail. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour toi et toute ta famille.

Au Pr. Frédéric Lagarce,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de co-diriger ma thèse. Votre expérience en tant que pharmacien hospitalier ajoute une réelle plus-value à cette soutenance. Vos enseignements ont confirmé mon intérêt pour la galénique.

Au Pr. Denis Séraphin,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Vos enseignements ont profondément influencé mon cursus pharmaceutique. Ils m'ont inspiré à m'orienter vers la pharmacie et à poursuivre en industrie.

Au Pr. Jérémie Riou,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Votre approche critique des statistiques m'a particulièrement marqué et a grandement contribué à ma formation scientifique. J'ai également beaucoup apprécié l'opportunité de travailler à vos côtés et Dr. Clere durant mon stage.

A toute l'équipe de Lucane Pharma, et en particulier au Dr. Christophe Ragey et au Dr. Yoann Owoundi,

Merci pour cette première expérience incroyable dans l'industrie pharmaceutique. C'est le genre d'expérience qui ne s'oublie pas ! Merci pour votre gentillesse, votre pédagogie. J'ai énormément appris à vos côtés. Vous m'avez donné goût à l'assurance qualité et la réglementation.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mes études qui m'ont inspirées par leur professionnalisme, leur éthique, leur connaissance et leur bienveillance : merci.

En vous souhaitant une agréable lecture,

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I - ÉTAT DES LIEUX DES PENURIES DE MEDICAMENT EN FRANCE

- 1. Les pénuries en France**
- 2. Portrait-robot des médicaments concernés**
- 3. Impacts sur les acteurs du médicament**
 - 3.1. Les acteurs
 - 3.2. Les patients
 - 3.2.1. Un accès aux soins inégal
 - 3.2.2. Une recherche chronophage et anxiogène
 - 3.2.3. Des conséquences à l'échelle individuelle et collective
 - 3.3. L'industrie pharmaceutique
 - 3.3.1. Une mobilisation importante de temps et de ressources
 - 3.3.2. Surcoût financier
 - 3.3.3. Atteinte à la réputation

PARTIE II – CADRE REGLEMENTAIRE DES PENURIES MEDICAMENTEUSES : COMPARAISON ENTRE LA FRANCE ET L'EUROPE

- 1. Des désaccords sur les définitions**
 - 1.1. De pénurie
 - 1.1.1. A l'échelle européenne : une définition européenne loin d'être adoptée par tous les états membres
 - 1.1.2. En France, des compléments à la définition de pénurie
 - 1.2. Des médicaments
 - 1.2.1. Définition européenne : Médicaments critiques
 - 1.2.2. Des définitions françaises
 - 1.2.3. Coexistence des définitions : Nécessité ou facteur de confusion ?
- 2. Cadre réglementaire et missions des industriels concernant les pénuries en Europe**
 - 2.1. EMA / HMA - Comités et working parties : MSSG, ETF, SPOC
 - 2.2. Directive 2001/83/CE : Article 23 et 81
 - 2.2.1. Article 23 §2a : Obligation de notifier
 - 2.2.2. Article 81 : Obligation de continuité d'approvisionnement et de santé publique
 - 2.2.3. Transposition par les EM
 - 2.3. Recommandations : Mise en place des plans de prévention et de mitigation des pénuries
 - 2.4. Avenir à l'échelle de l'Europe
- 3. Cadre réglementaire des pénuries et particularités françaises**
 - 3.1. L'exploitant : un type d'entreprise pharmaceutique française unique en Europe
 - 3.1.1. Définition et missions
 - 3.1.2. Différence de responsabilité entre l'exploitant et le titulaire de l'AMM
 - 3.2. Cadre réglementaire concernant les pénuries en France
 - 3.2.1. Transposition de l'article 23 : Renforcement des mesures de notification
 - 3.2.2. Transposition de l'article 81
 - 3.2.3. Sanctions

PARTIE III – CAUSES DES PENURIES DES MEDICAMENTS

- 1. État des lieux de la chaîne du MITM**
 - 1.1. Des localisations des acteurs de la chaîne du médicament
 - 1.2. De la distribution des médicaments
- 2. Etat des lieux des causes des pénuries des MITM**
- 3. Conséquence de la mondialisation**
 - 3.1. Les pénuries : un phénomène mondial
 - 3.2. Des ressources disputées par toutes les industries
 - 3.3. Délocalisation : une chaîne du médicament morcelée
 - 3.4. Un renversement de pouvoir
- 4. Problèmes de qualité et de fabrication du médicament**
 - 4.1. Complexification de la fabrication et un rendement qui ne suit pas toujours
 - 4.2. Capacité de production insuffisante : La faute d'un manque d'investissement ?

- 4.3. Transfert
- 5. Problèmes de réglementation**
 - 5.1. Un manque de flexibilité pour répondre aux pénuries rapidement
 - 5.2. AMM
 - 5.3. Une difficulté à mettre en place les nouvelles réglementations
 - 5.4. La multiplicité des réglementations locales : un frein supplémentaire
 - 5.5. Les réglementations des autres industries
- 6. Augmentation de la demande imprévue**
- 7. Distribution**
 - 7.1. Gestion en flux tendu
 - 7.2. L'exportation parallèle via les short-liners
 - 7.3. Les appels d'offre
- 8. Raisons commerciales**
 - 8.1. Prix et générique : de plus en plus bas
 - 8.2. Les médicaments innovants : Une négociation des prix difficiles
 - 8.3. Stratégie commerciale : priorisation de marché

PARTIE IV –MISE EN PLACE D'UN PLAN DE GESTION DE PENURIE PAR UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE EXPLOITANTE

- 1. Prérequis qualité**
 - 1.1. Objectifs du PGP
 - 1.2. Nécessité de l'implication de tous
 - 1.3. Élévation des systèmes qualité
- 2. Plan de Gestion des Pénuries**
 - 2.1. Approche processus
 - 2.2. Approche analyse de risque
 - 2.2.1. Évaluation de l'impact sur le patient d'une pénurie
 - 2.2.2. Évaluation de la probabilité d'une pénurie
 - 2.2.3. Évaluation de l'impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du médicament sur le marché
 - 2.3. Mise en place d'actions en amont pour diminuer les risques au niveau de la chaîne d'approvisionnement
 - 2.3.1. Formation
 - 2.3.2. Mise en place du stock de sécurité
 - 2.3.3. Favoriser les partenariats
 - 2.3.4. Contre les problèmes de production
 - 2.3.5. Réglementaire et économique
- 3. Plan de continuité des activités**
 - 3.1. Préparation
 - 3.2. Mise en place du système de veille
 - 3.2.1. Fonctionnement général
 - 3.2.2. Suivi des stocks et de la demande
 - 3.2.3. Mise en place du centre d'appel
 - 3.3. Approche processus
 - 3.4. Approche risque : caractériser la pénurie pour déterminer au mieux les actions
 - 3.5. Communication
 - 3.5.1. Communication interne
 - 3.5.2. Communication avec les fournisseurs
 - 3.5.3. Déclarations aux autorités de santé
 - 3.5.4. Communication avec les usagers
 - 3.6. Gestion du stock
 - 3.6.1. Contingement et restrictions des circuits de distribution
 - 3.6.2. Utilisation et importation d'autres alternatives
 - 3.6.3. Demande de flexibilité réglementaire aux autorités
- 4. Évaluation du PGP et du PCA**
 - 4.1. Organisation de l'évaluation
 - 4.2. Évaluation de la chaîne de production et de transport
 - 4.3. Indicateurs pour une EPE
- 5. Difficultés rencontrées dans l'établissement du PGP**
 - 5.1. Prédire et détecter les pénuries
 - 5.1.1. La gestion des stocks et la prédiction des consommations

- 5.1.2. L'obtention d'information de la chaîne de fabrication
- 5.1.3. Une absence de visibilité de l'état du marché
- 5.2. La difficulté de mettre en place le PGP
- 5.3. Un manque de moyen des EPE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de l'EMA de Shortage Prevention Plan (SPP) (62)

Annexe 2 : Modèle de l'EMA de Shortage Mitigation Plan (SMP) (63)

Annexe 3 : Obligations de l'exploitant concernant les MITM (Janvier 2024) (149)

Annexe 4 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (139)

Annexe 5 : Les étapes de production du médicament (2)

Annexe 6 : Modèle de PGP

Annexe 7 : Liste des éléments déclencheurs, et services responsables du processus de gestion des PGP et/ou de PCA

Annexe 8 : Résumé des outils qualité (173)

Annexe 9 : Support à l'évaluation du risque de tension ou rupture d'approvisionnement entre les fournisseurs et l'exploitant proposé par le LEEM en juillet 2021 (143)

Annexe 10 : Liste non exhaustive de questions pour décrire l'évènement, ses conséquences et sa probabilité d'aggravation (118,174)

Annexe 11: Exemple de carte de flux de valeur pour la fabrication de comprimé extrait de la thèse de D. Garnier (175)

Annexe 12 : Capture d'écrans du site Trustmed

SERMENT DE GALIEN

Liste des abréviations

8M	Matière, Matériel, Méthodes, Main d'œuvre, Management, Milieu, Mesure, Moyens financiers
AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AC	Accès Compassionnel
AGEC	Anti-Gaspillage pour une Économie Circulaire
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AO	Appel d'Offre
AP	Accès Précoce
APHP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Actions – Preventive Actions
CC	Change Control
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHESSMEN	Coordination and Harmonisation of the Existing Systems against Shortages of Medicines
CSP	Code de la Santé Publique
DCI	Dénomination Commune Internationale
DG	Directeur Général
ECMP	Exceptional Change Management Process
EM	État Membre
EMA	Agence Européenne du Médicament
EPE	Entreprise Pharmaceutique Exploitante
ESMP	European Shortages Monitoring Platform
ETF	Emergency Task Force
HAS	Haute Autorité de Santé
HERA	Health Emergency Response Authority
HMA	Heads of Medicines Agencies
I-SPOC	Industry Single Point Of Contact
IA	Intelligence Artificielle
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
L.	Partie Législative
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
MITM	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MPUP	Matières Premières à Usage Pharmaceutiques
MSIS	Médicaments Stratégiques sur le plan Industriel et Sanitaire
MSSG	Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products
NHS	National Health Service
OMÉDIT	Observatoires des médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OOS	Out Of Specification
OOT	Out Of Trend
PA	Principe Actif
PCA	Plan de Continuité des Activités
PDA	Parenteral Drug Association
PF	Produit Fini
PGP	Plan de Gestion des Pénuries
PR	Pharmacien Responsable
PSF	Produit Semi-Fini
PUI	Pharmacie d'Usage Interne
QQOQCCP	Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?
QTA	Quality Technical Agreement
R.	Partie réglementaire
RFCRPV	Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
RQP	Revue Qualité Produit
RS	Rupture de Stock
SMART	Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste et Temporellement défini
SMP	Shortage Management Plan
SPOC	Single Point Of Contact
SPP	Shortage Prevention Plan
UE	Union Européenne

Introduction

Le manque de disponibilité des médicaments peut s'expliquer par trois facteurs : un médicament peut être autorisé mais pas encore commercialisé, sa commercialisation peut être interrompue ou, enfin, il peut être en pénurie.

Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) sont parmi les médicaments les plus à risques lors des pénuries. Les MITM sont définis comme les médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur 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 (1).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a annoncé la publication d'une liste des MITM. Jusqu'à présent, c'est aux entreprises pharmaceutiques exploitantes (EPE) de définir s'ils ont des MITM ou non, parmi leurs spécialités. Ainsi, pour une même molécule, toutes les spécialités, toutes les formes pharmaceutiques et tous les dosages n'étaient pas obligatoirement déclarés comme des MITM (2).

Les EPE exploitantes des MITM sont soumis à un certain nombre d'obligations et notamment, celle de réaliser un plan de gestion des pénuries (PGP). Ce PGP doit permettre de décrire le rôle du MITM dans la stratégie thérapeutique, et d'établir son stock de sécurité. Il analyse également les vulnérabilités dans le cycle de fabrication et de distribution du MITM, pouvant mener à une pénurie. Enfin, il met en place le plan de continuité des activités (PCA), à appliquer en cas de pénurie. Cependant, l'ANSM et la commission d'enquête du Sénat ont noté des inégalités dans la réalisation des PGP (2). De même, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) demande à tous les titulaires d'AMM la mise en place de plan de prévention (Shortage Prevention Plan, SPP) pour tous les médicaments (3).

Dans le cadre des changements législatifs et des demandes croissantes de l'ANSM, la problématique posée est : **Comment mettre en place le PGP des MITM au sein d'une EPE ?**

Dans une première partie sera exposée la situation des pénuries des MITM en France, avec ses impacts sur les acteurs du médicament. Dans une seconde partie, la législation européenne concernant les pénuries de médicament sera comparée à la législation française. Dans une troisième partie, les causes des pénuries seront exposées. Enfin dans une quatrième partie, une proposition de modèle de PGP sera proposée pour une EPE.

Cet exercice s'appuie sur une revue de la littérature de la législation européenne et française, des rapports du Sénat, des recommandations de l'EMA, des articles de l'ANSM et des Entreprises du Médicament (LEEM), des guides établis par des associations d'industriels et des thèses. Elle s'appuie également sur mes expériences en assurance qualité : durant mon stage de 5ème année chez une EPE et titulaire d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que pendant mon alternance de 6ème année chez un façonnier.

Partie I - État des lieux des pénuries de médicament en France

1. Les pénuries en France

Depuis 2014, le nombre de signalement de risque de ruptures de stock et de ruptures de stock des MITM a été multiplié par 11. Entre 2020 et 2023, les nombres de déclaration de risque de rupture et de rupture ont été multipliés par 2 (cf. Figure 1) (4). Cependant, les changements réglementaires encourageant à déclarer les ruptures de stock et/ou risques de ruptures rendent difficile la comparaison des données sur cette période (5).

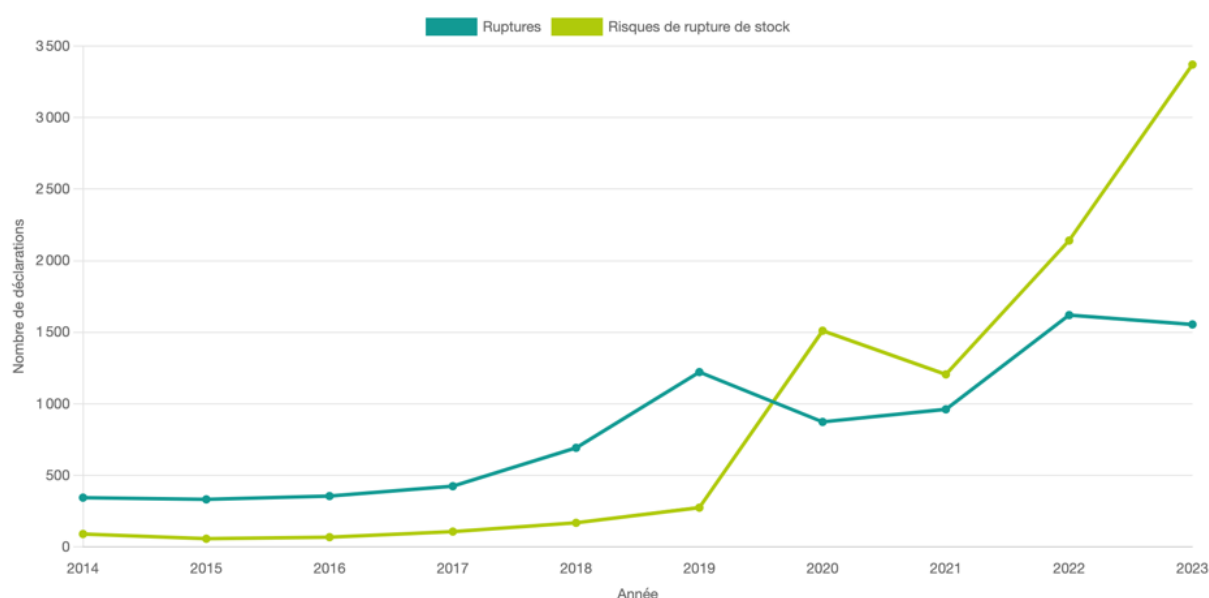


Figure 1 : Historique du nombre de déclarations de ruptures de stock et de risque de rupture de stock des MITM entre 2014 et 2023 en France (6)

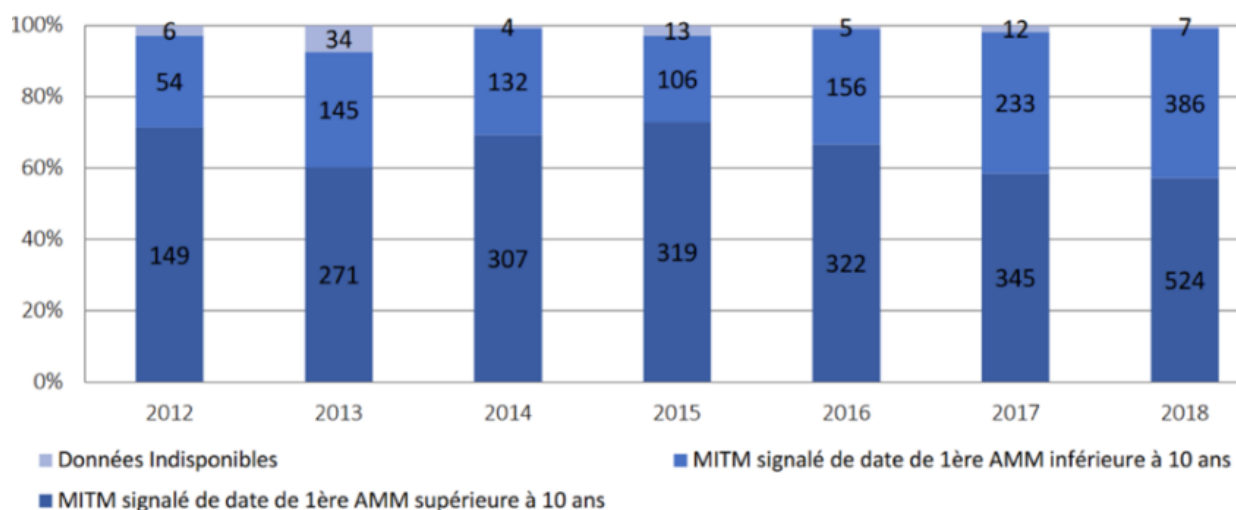
En 2023, 32% des déclarations correspondent à des ruptures, et 68% à des risques de ruptures de stock. La mise en place de mesures spécifiques a été nécessaire pour 40% des déclarations (4). En décembre 2023, près de 59% des ruptures de stock et 62% de risque de ruptures de stock ont été clôturées. D'après l'ANSM, la médiane de la durée de rupture est de 2 mois. Elle peut varier, en pratique, de quelques heures à plusieurs années (2). Les patients rencontrent majoritairement les pénuries à l'officine plutôt qu'à l'hôpital (42% contre 2%) (7). En effet, à l'hôpital les patients ne sont pas en contact direct avec les pharmaciens, et ressentent donc moins les pénuries.

2. Portrait-robot des médicaments concernés

Les classes médicamenteuses les plus concernées en France par les pénuries sont : celles du système cardiovasculaire, nerveux, suivi des anti-infectieux. Les deux premières classes sont généralement les plus touchées dans le monde (5). Tous les produits d'utilisation courante sont touchés en France (2). Les MITM victimes de pénuries peuvent être répartis en 3 catégories, d'après Jean-Paul Tillement, membre de l'Académie nationale de médecine (2):

- Les médicaments d'utilisation courante.
- Les médicaments sous formes injectables : ils sont à l'origine de près de la moitié des signalements de risque de ruptures à l'ANSM. Ils constituent près de 60% des ruptures à l'hôpital.
- Les médicaments destinés à une population particulière : en raison d'une faible taille de marché (ex : usage pédiatrique) ou en raison de posologies trop différentes (ex : usage gériatrique).

Les parts de marché du médicaments et le nombre de déclarations ne sont pas corrélés au nombre de pénuries par classe thérapeutique (2). En 2020, 5 laboratoires étaient responsables de près de 70% des déclarations de pénurie en France (8). Les MITM concernés par les pénuries sont principalement ceux dont le brevet est devenu obsolète et qui sont en moyenne moins coûteux (2,7). En 2018, près de 70% des déclarations de ruptures concernaient des médicaments dont les AMM dataient de plus de 10 ans (cf. Figure 2) (9).



Source : ANSM, rapport Biot

Figure 2 : Répartition des déclarations de ruptures selon l'ancienneté de la spécialité entre 2012 et 2018 (2)

3. Impacts sur les acteurs du médicament

3.1. Les acteurs

Les acteurs du médicament sont responsables de l'approvisionnement en médicaments, du repérage et de la gestion des pénuries (10). Les pénuries impactent toutes les organisations et sont coûteuses pour tous (11). La production, et/ou la recherche d'une alternative par les établissements de santé publique, et/ou les officines, n'est pas une activité sans risque. De plus, le prix des médicaments importés peut être deux à quatre fois plus important que le prix du médicament en rupture (12).

Les pénuries favorisent également les contrefaçons (13). En l'absence de traitement, les patients peuvent être amenés à acheter des médicaments ou des dispositifs médicaux sur internet. Seulement, les contrefaçons y sont particulièrement répandues (14). Durant la pandémie de COVID-19, l'Opération SHIELD a permis d'arrêter en Europe près de 544 suspects et de saisir à hauteur de 63 millions d'euros de contrefaçons médicamenteuses et de substances dopantes illégales. Les saisies comprenaient : 18,5 millions de comprimés, 600 mille flacons/ampoules. Elles comprenaient aussi des matières premières à usage pharmaceutiques (MPUP) : 2 500 litres de matières premières, 47 tonnes de matières premières et 3,5 millions d'emballages de médicaments (15).

3.2. Les patients

L'accès aux médicaments pour le patient est un devoir d'éthique, et de santé publique (16). Un sondage réalisé par France Assos Santé estime qu'en 2023, près de 44% des Français ont été touchés par une pénurie de médicament. Une alternative a été proposée à 65% d'entre eux (7). Les patients les plus fragiles sont touchés : 52% des personnes en ALD et 57% des aidants ont été touchés par une pénurie (7).

3.2.1. Un accès aux soins inégal

Les pénuries mènent à une inégalité d'accès aux soins. En effet, les ruptures ne touchent pas uniformément le territoire. En 2023, les difficultés d'approvisionnement en misoprostol ont, par exemple, été plus marquées dans le Nord, l'Ile-de-France et en Occitanie (2). Le phénomène des pénuries est d'autant plus critique dans les officines rurales (17). En cas d'une tension d'approvisionnement, les quantités disponibles sont distribuées en priorisant les patients les plus fragiles.

3.2.2. Une recherche chronophage et anxiogène

La pénurie peut être particulièrement chronophage pour les patients et leur entourage. Pour trouver le traitement, ils sont parfois amenés à visiter plusieurs officines (18). Cette recherche peut mener à un retard de prise en charge. Le patient peut être également amené à retourner chez le médecin pour changer le traitement en cas d'indisponibilité. Parfois, plusieurs médicaments peuvent être modifiés afin d'éviter les

contre-indications. En l'absence d'alternative possible, le patient est obligé de renoncer à son traitement, pouvant mener à une aggravation de son état (19,20).

Les pénuries constituent une atteinte psychologique pour les patients et leur entourage (13). Elles créent une anxiété de ne pas pouvoir trouver son traitement initial, parfois indispensable pour sa santé et son confort de vie. Le changement de traitement peut générer aussi un stress et une sensation d'impuissance : la peur qu'il soit moins efficace ou inefficace, plus lourd en prise en charge. En somme, le patient peut perdre confiance dans le système de santé (21). Les pharmaciens d'officine, témoignent d'un fort sentiment de frustration et de stress chez les patients concernés, qui alimente la méfiance envers les laboratoires, mais également à l'encontre des pouvoirs publics (17).

3.2.3. Des conséquences à l'échelle individuelle et collective

Les pénuries ont un impact sur la santé collective des patients, en retardant le dépistage et la prise en charge des pathologies infectieuses. Également, elles peuvent menacer les droits d'accès à la contraception et à l'IVG (2).

Elles ont un impact sur la santé individuelle des patients. Entre 1985 et 2019, 462 déclarations d'effets indésirables liées à une pénurie ont été observées par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV). Dans 11% des cas, une erreur de médication s'est produite. Elle survient en majorité lors de l'administration à cause d'une erreur de dosage, ou bien elle est liée à des problèmes de conditionnement ou de conception du médicament (67 et 22%). Dans 15,9% des cas une aggravation de la pathologie est survenue. Elle est due en majorité à une inefficacité de l'alternative médicamenteuse (12,6%). Dans 21% des cas a été observée une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation. En tout, près de 18 situations menaçant la vie du patient et 9 décès ont été observés. Ces décès sont dus à une erreur médicamenteuse, à la toxicité de la molécule de remplacement ou bien à une aggravation de la pathologie (4, 4 et 1 cas) (22).

3.3. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a pour objectif avant tout, d'approvisionner en médicament (23-25).

3.3.1. Une mobilisation importante de temps et de ressources

La gestion des ruptures est chronophage. Elle mobilise les ressources humaines des services, *a minima*, de la chaîne d'approvisionnement, d'assurance qualité, d'information médicale, de communication, de la finance et de la direction (11,26,27). Avant l'apparition de la pénurie, les services sont mobilisés dans le suivi des signes de pénurie, dans la création du PGP et du PCA. En cas de pénurie, il met en place des réunions de crise, des actions pour limiter et arrêter la pénurie. Cette mobilisation est plus ou moins importante selon la pénurie et l'industriel (11). L'industriel peut être mobilisé pour accroître la production,

et éviter une pénurie (28). Selon le LEEM, cela occuperait entre 5 et 25 heures par semaine de l'ensemble des parties prenantes (26).

3.3.2. Surcoût financier

La gestion des ruptures entraîne donc un surcoût financier. Depuis 2015, l'ANSM applique des sanctions financières aux entreprises qui n'ont pas informé de leur intention de suspendre la commercialisation d'un médicament, ou ayant failli dans la gestion de rupture de l'un de ses médicaments (10). En 2022, dans le cadre de la gestion des MITM, l'ANSM, a prononcé 3 sanctions pour un montant cumulé de 361 094 euros (2).

Le client (hôpital) peut exiger du laboratoire une compensation financière : l'achat pour compte. En effet, dans le cadre d'une rupture de médicament concerné par un contrat d'appel d'offre, la clause d'achat est engagée. Cette clause permet à l'hôpital qui se retrouve en rupture de médicament auprès de son fournisseur, de s'approvisionner auprès d'un autre EPE aux frais et risques du premier EPE (11). En 2011, un surcoût en frais et risques de plus d'un million d'euros a été généré, pour les EPE défaillants, uniquement pour les ruptures d'approvisionnement connues de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP - HP) (11,29).

3.3.3. Atteinte à la réputation

Les pénuries impactent la réputation des laboratoires. La médiatisation des pénuries est de plus en plus importante (10). En 2019, les patients attribuent l'indisponibilité de leur traitement à 55% aux entreprises du médicament, et à 22% aux entreprises en charge de la distribution des médicaments (26).

Partie II – Cadre réglementaire des pénuries médicamenteuses : Comparaison entre la France et l'Europe

1. Des désaccords sur les définitions

1.1. De pénurie

1.1.1. A l'échelle européenne : une définition européenne loin d'être adoptée par tous les états membres

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'EMA et l'HMA (Heads of Medicines Agencies) se sont accordés en 2019 sur une définition de pénurie telle que : « une pénurie de médicaments à usage humain ou vétérinaire se produit lorsque l'offre ne correspond pas à la demande au niveau national. » (30).

Cependant, la définition de pénurie est loin d'être la même pour tous les états membres (EM) de l'UE. Selon une étude publiée en 2021, sur 15 EM interrogés, près de 60% utilisent la définition de l'EMA tandis que les autres utilisent leurs propres définitions. La définition locale peut également co-exister avec celle de l'EMA. Les définitions ne prennent pas en compte les mêmes notions : d'offre et de demande, de durée et de criticité (31). L'EMA définit également plusieurs niveaux de gravité de pénurie (3) :

- **Une pénurie critique d'un médicament critique** : pénurie qui a un impact préjudiciable sur les patients dans toute l'UE.
- **Une pénurie critique dans l'UE** : pénurie pour lequel aucune alternative n'existe et qui ne peut pas être résolue au niveau national. Une action coordonnée au niveau européen est jugée nécessaire pour résoudre cette pénurie.
- **Une pénurie critique d'un EM** : pénurie d'un médicament pour lequel il n'existe aucune alternative appropriée disponible sur le marché, dans l'EM.
- **Une pénurie** : situation dans laquelle l'approvisionnement d'un médicament autorisé et mis sur le marché dans un EM ne répond pas à la demande de ce médicament dans cet EM.

1.1.2. En France, des compléments à la définition de pénurie

En France, la pénurie est définie comme : « l'indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock d'amont et/ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval (26) ». L'ANSM a identifié une rupture comme un stock inférieur à 15 jours au niveau du laboratoire par rapport à la consommation mensuelle habituelle (32). Cependant, d'autres notions sont essentielles pour comprendre l'origine d'une pénurie. En France sont définies en plus (cf. Figure 3) (26,33) :

- **Rupture de stock** : Rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications :
 - o Le médicament ne peut pas être fabriqué,
 - o Ou il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées.
- **Rupture d'approvisionnement** : L'incapacité pour une pharmacie d'officine, ou une pharmacie à usage intérieur, de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments. 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.
- **Rupture de la chaîne de distribution** : Non approvisionnement en l'absence de rupture de stock.

- **Tension d'approvisionnement** : Le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié.

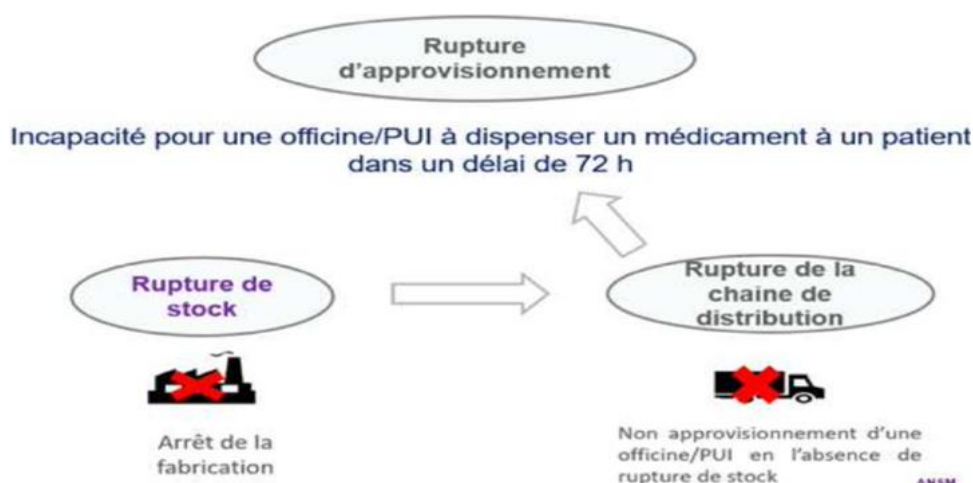


Figure 3 : Définitions d'une rupture de stock, d'approvisionnement, de la chaîne de distribution par l'ANSM (9)

1.2. Des médicaments

1.2.1. Définition européenne : Médicaments critiques

L'EMA a initié la notion de médicaments critiques en 2016, dans une optique d'harmonisation de la classification des médicaments sensibles aux pénuries (34). Un médicament critique est défini comme : « essentiel pour assurer la continuité des soins et la fourniture de soins de santé de qualité, et pour garantir un niveau élevé de protection de la santé publique en Europe, ainsi que lorsque leur indisponibilité entraîne un préjudice grave, ou un risque de préjudice grave pour le patient. » (3). Cette notion a pour but de distinguer les médicaments critiques des non-critiques, et ainsi de différencier, pour chacun, les actions à mettre en place. Les deux critères de classification sont (34) :

- **L'usage thérapeutique** : Traitement ou prévention d'une maladie mettant la vie en danger, ou évoluant de manière irréversible, ou sans lequel la santé publique et animale pourrait être gravement compromise. Il peut s'agir de situations aiguës, de situations chroniques/maintien de conditions stables, ou de maladies à issue fatale pour lesquelles il a été démontré que le produit affecte la progression de la maladie ou la survie.
- **La disponibilité des alternatives** : Bien qu'un produit puisse satisfaire aux critères d'utilisation thérapeutique, il ne sera pas classé comme critique si des alternatives appropriées sont disponibles. Les alternatives peuvent :
 - Être issues d'un site de fabrication alternatif pour le même produit.
 - Présenter le même principe actif (PA) mais des dosages/formulations différents adapter aux populations cibles.
 - Être des génériques.
 - Être un autre produit de classe thérapeutique identique ou différente.

La criticité des médicaments n'est donc pas seulement dépendante de l'aire thérapeutique. Elle est aussi influencée par l'impact de la maladie sur la qualité de vie et la survie des patients, de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

La liste des médicaments critiques a été définie au niveau européen en 2023. Elle compte 268 codes de la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) avec pour critères : l'indication thérapeutique et la disponibilité d'alternatives appropriées. D'autres listes de médicaments critiques plus spécifiques ont été établies, comme celles des principales classes thérapeutiques des médicaments, des médicaments en cas d'évènement majeur et en cas d'urgence de santé publique (35,36).

1.2.2. Des définitions françaises

a) Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Les MITM sont définis comme « les médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur 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 » (1). Les MITM recouvrent aujourd'hui près de la moitié des molécules sur le marché (26,37).

La liste des MITM devrait être publiée par l'ANSM. L'ANSM pourra inclure ou exclure des spécialités de la liste sur la base de 4 critères (9,12) :

- **Le besoin médical** : Prenant compte du service médical rendu (qui doit être *a minima* important) et la gradation du caractère essentiel pour le maintien en vie ou la prévention d'un état grave.
- **L'existence d'une alternative thérapeutique.**
- **La capacité du marché français à trouver une source d'approvisionnement pour ce médicament.**
- **La viabilité de la chaîne de production.**

Avant, la liste était déterminée par les industriels eux-mêmes. Cependant, pour une même molécule, toutes les spécialités et tous les dosages n'étaient pas déclarées comme des MITM (2). La méthodologie pour définir une spécialité comme MITM doit être transparente, claire et coordonnée entre les industriels et l'ANSM. L'objectif est de limiter la sous-inclusion et/ou la sur-inclusion de spécialité dans la liste.

b) Médicaments essentiels : une sous-catégorie de MITM

En juin 2023, le gouvernement français a publié une première liste de « médicaments essentiels ». Cette liste s'inscrit dans une politique publique de concentration des efforts sur la prévention des pénuries (38). L'ANSM a indiqué que la liste des médicaments essentiels n'a pas d'impact sur la réglementation des MITM (39). Cette liste est revue annuellement.

La première liste a été vivement critiquée par les associations de médecin et de pharmacien en raison du manque de transparence de la méthode et des liens d'intérêts. Le choix des DCI a, également, été vivement critiqué en raison d'une couverture inégale des classes ATC (40-42).

La liste a été revue en juin 2024 par un plus grand nombre de sociétés savantes et d'association de patients (43). Elle comprend 621 DCI (Dénomination Commune Internationale) soit plus de 8000 spécialités, couvrant les 14 groupes de la classification ATC (43).

c) Les médicaments stratégiques sur le plan industriel et sanitaire : MSIS

A partir de la liste des médicaments essentiels, l'ANSM va réaliser une seconde analyse de risque pour déterminer les vulnérabilités des industries dans l'approvisionnement. La criticité industrielle prend en compte : le nombre de producteurs, la variabilité de la consommation du médicament etc. Les médicaments les plus fragiles, sont dits des médicaments stratégiques sur le plan industriel et sanitaire (MSIS). Un médicament est considéré comme un MSIS s'il a au moins deux de ces trois critères (43) :

- Sensibilité globale de la chaîne de valeur aux approvisionnements hors UE.
- Dépendance à des producteurs d'API hors UE.
- Récurrence des ruptures d'approvisionnement.

Dans le cadre de France Relance, la production de certains médicaments essentiels est relocalisée en France (38). En cas de situation de fragilité et de risque de pénurie identifiés, les EPE pourront soumettre une demande au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) pour stabiliser ou revaloriser le prix des médicaments essentiels. Ils pourront être également la cible d'actions gouvernementales pour relocaliser la production et diversifier les sous-traitants (38).

1.2.3. Coexistence des définitions : Nécessité ou facteur de confusion ?

Les définitions des termes de pénurie et des catégories de médicaments sensibles aux pénuries servent à comprendre, étudier les différents scénarios de pénurie possibles et, ainsi, de limiter les facteurs de déclenchement des pénuries. Certaines définitions peuvent co-exister en servant des intérêts différents. Les distinctions entre des médicaments critiques et non critiques permettent, par exemple, de prioriser les actions préventives et correctives (1).

Cependant, les disparités de définition s'ajoutent aux nombreuses différences entre les EM (système de remboursement etc.). Elles limitent l'étude et la comparaison des situations de pénurie entre les EM (44). Elles peuvent créer une confusion chez les industriels sur les réglementations à appliquer. Les fabricants de génériques français relèvent notamment que la « notion de médicaments essentiels au niveau européen est généralement plus « contextualisée » et laisse une plus grande place à l'analyse de la situation de marché. » (9). Lorsque des définitions sont manquantes, les industriels doivent s'adapter et en définir eux-mêmes (31).

Certaines définitions communes manquent à l'UE pour décrire les situations de pénurie. L'enjeu est de définir conjointement avec les EM et l'ensemble des parties prenantes concernées (patients, professionnels de santé etc.) l'ensemble des définitions pour décrire les pénuries et les situations pouvant mener à des pénuries par exemple : le déstockage, le surstockage (45,46).

2. Cadre réglementaire et missions des industriels concernant les pénuries en Europe

2.1. EMA / HMA - Comités et working parties : MSSG, ETF, SPOC

L'EMA est une agence de l'UE exerçant des responsabilités de suivi et d'atténuation des situations de tensions d'approvisionnement, et des pénuries en médicament. Elle informe les EM des pénuries et coordonne leurs réponses. En collaboration la HMA, ils forment la HMA/EMA Task Force. La Task Force a un rôle de coordination du réseau sur la disponibilité des médicaments autorisés dans l'UE en période de « paix » (47).

Des institutions supplémentaires prévues au sein du règlement 2022/123 s'occupent des pénuries de médicament en période de crise (48-54):

- L'Emergency Task Force (ETF).
- Le medicines shortages single point of contact (SPOC).
- L'executive steering group on Shortages and safety of medicinal product (MSSG).

L'ensemble de ces groupes travaillent en collaboration avec les associations de patient et de professionnels de santé (cf. Figure 4).

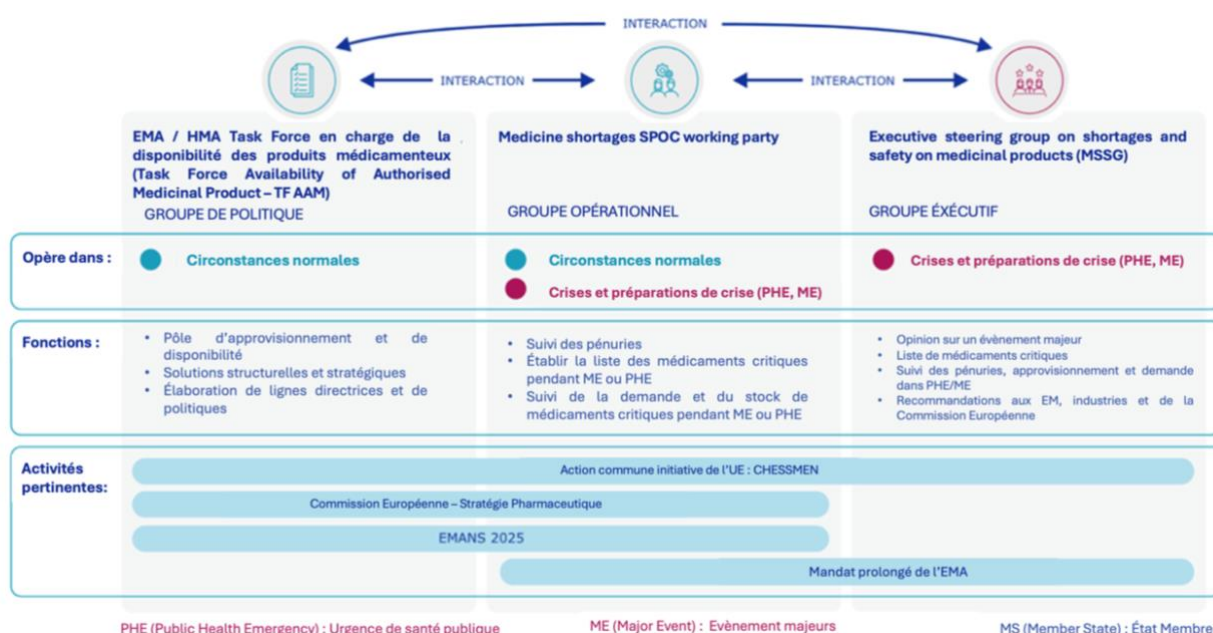


Figure 4 : Surveillance et prévention des pénuries en situations de crises et en circonstances normales (traduite de l'anglais) (55)

Ces groupes publient des guides pratiques à destination des professionnels de santé et des patients, des autorités compétentes des EM et des titulaires d'AMM. Celles concernant directement les titulaires d'AMM sont au nombre de 8 (56-63).

Le MSSG a mis en place le « mécanisme de solidarité volontaire en matière de médicament », ou Solidarity Mechanism, qui permet à un EM rencontrant une pénurie de s'adresser au MSSG pour faire appel aux autres EM pour lutter contre la pénurie (64,65). Ce mécanisme a été sollicité en France ,par exemple, pour importer des alternatives au méthotrexate en pénurie (66).

2.2. Directive 2001/83/CE : Article 23 et 81

La directive 2001/83/CE institue un code communautaire relatif « aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les EM et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel» (67). Les directives européennes doivent être transposées par chaque EM dans leur législation. Les EM doivent appliquer, *a minima*, les mesures européennes, et peuvent ensuite augmenter leurs exigences, à condition de rester compatible avec les normes juridiques européennes (1).

Les articles 23 et 81 de la directive 2001/83/CE concernent l'ensemble des situations où le médicament est indisponible. Des guidelines viennent compléter ces articles en traitant spécifiquement des pénuries.

2.2.1. Article 23 §2a : Obligation de notifier

L'article 23 paragraphe 2a de la directive 2001/83/CE dispose que : « tout titulaire d'une AMM est par ailleurs tenu de prévenir l'autorité compétente de l'EM qui l'a délivrée si le médicament n'est plus mis sur le marché dans l'EM concerné, de manière provisoire ou définitive ». La déclaration doit également être faite à l'EMA pour les procédures centralisées (61). Elle peut être réalisée soit directement par le titulaire de l'AMM, soit par l'intermédiaire de ses partenaires/distributeurs locaux. En France, c'est le rôle de l'EPE.

Les suspensions d'approvisionnement peuvent être distinguées en deux catégories (69) :

- **En cas de suspension permanente de la distribution** sur le marché et/ou de l'AMM, le titulaire d'AMM doit prévenir 12 mois avant le dernier approvisionnement l'EM (ou l'EMA pour les procédures centralisées).
- **En cas de suspension temporaire de la distribution** et/ou de l'approvisionnement pendant plus de 2 semaines dans un EM, le titulaire d'AMM doit prévenir 6 mois à l'avance avant le début de ces perturbations temporaires.

En cas de circonstance exceptionnelles, le titulaire d'AMM peut prévenir plus tardivement l'EM ou l'EMA. Cependant, les circonstances exceptionnelles ne sont pas clairement définies par l'EMA, bien que les notions d'urgence de santé publique et d'évènement majeur soient définies (52).

Il est recommandé de notifier le plus tôt possible l'autorité compétente pour qu'elle puisse anticiper auprès de l'ensemble des parties prenantes les effets de l'interruption de l'approvisionnement (61). Cette déclaration est réalisée selon la procédure et le format préféré de notification (70). En l'absence de format préféré par l'EM, le titulaire d'AMM peut se référer au modèle disponible en annexe du guide pour la

notification des pénuries de l'EMA (61). Dans le cas des médicaments avec une AMM obtenue par procédure centralisée, une déclaration supplémentaire doit être réalisée à l'EMA.

Les titulaires d'AMM doivent s'efforcer de renseigner les informations les plus précises, complètes, concises et actualisées que possible (61). La situation peut, en effet, évoluer après le moment de la notification. Les informations ayant attrait à l'évolution de la situation doivent être fournies dès que possible.

2.2.2. Article 81 : Obligation de continuité d'approvisionnement et de santé publique

L'article 81 de la directive 2001/83/CE dispose : « En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les EM n'imposent au titulaire d'une autorisation de distribution, octroyée par un autre EM, aucune obligation, notamment les obligations de service public, plus stricte que celles qu'ils imposent aux personnes qu'ils ont eux-mêmes autorisées à exercer une activité équivalente. Il convient en outre que ces obligations soient justifiées, en conformité avec le traité, par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif concernant cette protection. » (67).

Le titulaire d'AMM assure la protection de la santé publique, en assurant la continuité de l'approvisionnement en médicament, ce qui passe par une vision de l'ensemble du stock, des expéditions prévues, et des besoins du marché. Il doit assurer une communication ouverte, continue avec l'ensemble des acteurs dans la chaîne d'approvisionnement. Les informations pertinentes apportées doivent être évaluées pour surveiller et détecter les signaux d'alerte des pénuries (61). Le titulaire d'AMM doit également enregistrer un interlocuteur dit Industry Single Point of Contact (I-SPOC). Il a pour rôle de transmettre sa liste de médicaments critiques et d'informer l'EMA de l'état d'approvisionnement et de disponibilité des médicaments critiques (52).

2.2.3. Transposition par les EM

Une étude de 2021, menée par l'EMA, concernant les transpositions des articles 23 et 81 de la directive 2001/83/CE, a montré une application inégale entre les 27 EM (31). L'article 23 a été transposé par 14 EM. Les délais et le contenu de notification de la pénurie varient entre les EM. L'article 81 a été transposé par tous les EM.

Cependant, un nombre croissant d'EM mettent en place des mesures protectionnistes avec des stocks nationaux de médicaments et l'interdiction de l'export de en cas de pénurie (71). Aucune étude sur l'impact des stock nationaux sur les pénuries n'a été menée. L'augmentation de ces initiatives non coordonnées peuvent déséquilibrer le marché et accroître le risque de pénurie (45). Le surstockage augmente de manière imprévisible la demande, surpassant les prévisions fondées sur le besoin épidémiologique, uniquement. La capacité de production ne pouvant pas toujours augmenter, les fournisseurs peuvent être en incapacité de répondre au besoin des autres pays menant ultimement à des pénuries (45). Ces mesures

se sont de plus avérées inefficaces durant la crise de la COVID-19 (45). Durant la pandémie de COVID-19, la demande en médicament a été multipliée par 1000 (23).

Certains pays ont augmenté les prix des médicaments à faible coût comme le Portugal, la Grèce et l'Espagne (71). D'autres mesures isolées ont été mises en place comme en Belgique et en Allemagne pour faciliter la substitution par les pharmaciens en cas de pénurie (71). La Commission Européenne insiste sur l'application des sanctions dissuasives et proportionnées en cas de non-respect de ces obligations juridiques, conformément au cadre législatif en vigueur.

2.3. Recommandations : Mise en place des plans de prévention et de mitigation des pénuries

L'EMA recommande la mise en place de plan de prévention et de plan de mitigation et d'un registre des pénuries de médicament, qui doit être revu annuellement, ou en cas de changements majeurs (62). Ces mesures doivent être mises en place par les titulaires d'AMM, les fabricants et les grossistes-répartiteurs, selon leurs rôles spécifiques (72). L'efficacité des mesures doit être revue périodiquement (56).

Les titulaires d'AMM doivent mettre en place ces mesures pour être mieux préparés à la gestion des pénuries. Elles sont mises en place pour les médicaments avec peu d'alternatives sur le marché, ou, présentant des vulnérabilités dans leurs chaînes d'approvisionnement (61). L'EMA a sorti en juin 2024 recommandant la mise en place (72,73) :

- **Plan de prévention ou Shortage prevention plan (SPP)** : qui a pour objectif d'anticiper et de résoudre toutes potentielles pénuries futures. Le SPP évalue la place du médicament sur le marché ainsi que les vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement. Il met en place des actions pour atténuer le risque d'apparition d'une pénurie comme la mise en place d'un stock de sécurité (cf. Annexe 1).
- **Plan de mitigation ou Shortage mitigation plan (SMP)** : qui a pour objectif de répondre aux pénuries. Il permet l'identification des signaux et risques de rupture du médicament, une procédure de mitigation, et un plan de communication. Il est envisagé dans la nouvelle législation de le rendre obligatoire (cf. Annexe 2).

2.4. Avenir à l'échelle de l'Europe

L'objectif de l'EMA est d'uniformiser les pratiques dans l'UE pour éviter la concurrence entre les EM et l'aggravation des situations de pénurie. Ainsi, l'organisation CHESSMEN (Coordination and Harmonisation of the Existing Systems against Shortages of Medicines) a été créée pour étudier les différences de pratiques de luttres contre les pénuries des EM (56,74). La commission HERA (Health Emergency Response Authority) réalise également des travaux sur les menaces principales pour la santé publique pour établir les stratégies à mettre en place (5,55).

Le dialogue et la coordination au sein de l'UE s'avère nécessaire pour assurer un stock pour tous les EM (45). Dans le cadre des pénuries critiques, des actions de solidarité ont été mises en place. Cependant, l'utilisation des mécanismes de solidarité reste isolée. L'EMA prévoit également des actions coordonnées

avec tous les EM pour notamment : diversifier les chaînes d'approvisionnement mondiales , élaborer une approche stratégique commune pour constituer des stocks, élaborer des bonnes pratiques de tarification et de remboursement des médicaments (75,76). En février 2025 est prévue l'implémentation de la plateforme : European Shortages Monitoring Platform (ESMP) pour faciliter la collecte d'information auprès des titulaires d'AMM et des EM sur les pénuries (52,77).

Une réforme de la législation pharmaceutique est prévue pour simplifier l'accès au marché des médicaments, stimuler l'innovation et la compétitivité, garantir l'approvisionnement en médicament (76). Également, une loi sur les médicaments critiques est envisagée par l'UE afin de prioriser la production de PA et de médicaments (78).

3. Cadre réglementaire des pénuries et particularités françaises

En France, le Code de la Santé Publique (CSP) décrit dans sa 5^{ème} partie le droit des produits de santé, dans son livre premier : Produits pharmaceutiques, Titre II Médicaments à usage humain.

3.1. L'exploitant : un type d'entreprise pharmaceutique française unique en Europe

3.1.1. Définition et missions

L'exploitant ou entreprise pharmaceutique exploitante (EPE) est défini comme : « l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs » (79). L'exploitation comprend les opérations de vente en gros, ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leurs retraits, ainsi que, le cas échéant, des opérations de stockage correspondantes (79). En France, il existe en 2023 près de 295 EPE (80). L'EPE est une particularité française, inconnue du droit européen (68).

L'EPE a le droit de sous-traiter à un tiers, tout ou partie des opérations constitutives (81) : de la pharmacovigilance, de la publicité, de l'information médicale, de la mise en place et de la gestion du centre d'appel d'urgence, (ou de tout système équivalent permettant un contact direct). Ces sous-traitances doivent être encadrées dans un contrat écrit qui fixe leurs obligations respectives. Elles sont justifiées et récapitulées dans l'état des lieux annuel. L'EPE n'est pour autant pas exonérée de ses obligations, et il doit conserver la maîtrise et la responsabilité sur les activités pharmaceutiques.

3.1.2. Différence de responsabilité entre l'exploitant et le titulaire de l'AMM

L'exploitation en France est assurée : soit par le titulaire de l'AMM, de l'accès compassionnel (AC) ou de l'accès précoce (AP), ou de l'un des enregistrements soit pour le compte de ce titulaire, soit par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit (79). L'exploitation par un tiers est encadré par un contrat écrit qui fixe leurs obligations respectives (79).

Une EPE n'est donc pas forcément propriétaire de l'AMM. Il peut travailler pour différents titulaires d'AMM. Il existe notamment des sociétés qui sous-traitent des activités d'exploitation (82,83).

3.2. Cadre réglementaire concernant les pénuries en France

La France n'a pas fait une transposition *a minima* de la directive 2001/83/CE, mais a défini des obligations supplémentaires spécifiques aux MITM. Les caractéristiques des MITM sont déterminées d'après les critères

établis par le décret prévu dans l'article L. 5121-34 du CSP. Il liste notamment les classes ATC pouvant contenir des MITM (84).

L'ANSM prévoit de publier en 2024 la liste des MITM. Ce ne sont donc plus les EPE qui définissent les MITM. Si un médicament est requalifié en tant que MITM par l'ANSM, le laboratoire pourra contredire la décision (85). La réglementation et les missions relatives aux MITM pour les EPE sont résumées dans le guide de l'exploitant publié par le LEEM (cf. Annexe 3).

Le pôle Défaut Qualité et Ruptures de Stock au sein du pôle Direction des inspections de l'ANSM s'occupe du suivi des ruptures de stock et des PGP (86). Il veille à l'accès des médicaments en luttant contre les pénuries des MITM, et en coordonnant avec les autres pôles de l'ANSM les mesures pour sécuriser l'accès au médicament. L'ANSM peut autoriser, en cas de pénurie, l'utilisation d'articles de conditionnement obsolètes, et l'importation de produit non autorisé en France (58).

3.2.1. Transposition de l'article 23 : Renforcement des mesures de notification

La transposition française de l'article 23 de la directive 2001/83/CE impose une notification du retrait du marché des MITM un an à l'avance. L'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament doivent informer d'une pénurie (Pharmacien d'officine, grossiste-répartiteur, Pharmacie d'Usage Interne (PUI)) (87).

L'industriel signale, dès qu'il en a connaissance, une situation de tension d'approvisionnement, ou de rupture de stock d'un MITM sur la plateforme de déclaration en ligne Trustmed. Elle permet de (88,89) :

- Déclarer, en remplissant un formulaire en ligne, une rupture ou un risque de rupture de stock, pour une spécialité pharmaceutique.
- Transmettre des documents en lien avec cette déclaration.
- Informer l'ANSM des mesures mises en place, ou répondre à une demande de l'Agence de mettre en place des mesures.
- Échanger avec les équipes dédiées de l'ANSM.

Il envoie une notification et des documents d'information à l'ANSM, et se charge d'informer les professionnels de santé, les grossistes-répartiteurs et le grand public via les médias et les associations de patients et le DP-Rupture.

D'autres plateformes existent et sont plus ou moins complémentaires, avec des informations différentes pour des publics différents. Seulement, leur multiplicité complexifie la maîtrise des flux et des stocks de médicaments.

3.2.2. Transposition de l'article 81

La transposition française de l'article 81 de la directive 2001/83/CE a renforcé l'obligation de service public des EPE. Les titulaires d'AMM et les EPE sont soumis par l'article L.5121-29 et l'article R.5124-48-1 du CSP d'assurer « un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. ». Ils approvisionnent notamment « de manière appropriée et continue tous les

établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur afin de leur permettre de remplir les obligations de service public » (90). Ils peuvent faire « appel aux entreprises se livrant à l'activité de dépositaire mentionnées au 4° de l'article R. 5124-2 du CSP pour prévenir et gérer toute situation de rupture » (91).

a) Stock de sécurité

En France, les titulaires d'AMM et les EPE sont soumis par l'article L.5121-29 du CSP : « À 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 autre EM de l'UE 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'ANSM et lui sont transmises à tout moment à sa demande. »

Le décret n°2021-349 définit pour chaque catégorie de médicament la durée de couverture des besoins que doit couvrir le stock de sécurité (cf.) (92).

Tableau I : Durée de couverture des besoins du stock de sécurité définis en fonction de la catégorie de médicaments - Décret n°2021-349 (92)

Catégorie de médicament	Durée de couverture des besoins du stock de sécurité
MITM	Entre 2 et 4 mois
Médicaments contribuant à une politique de santé publique définis par le ministre chargé de la santé (<i>vaccin, contraceptif</i>).	1 mois
Autres médicaments	1 semaine

En 2023, 422 médicaments ayant fait l'objet de ruptures, ou de risque de ruptures réguliers entre 2019 et 2020, ont vu leur stock de sécurité augmenté à 4 mois (88). La liste des MITM soumis à un stock de sécurité est publié sur le site de l'ANSM (93,94). En 2023, 132 médicaments ont un stock de sécurité établis à 2 mois de stockage (94). À noter qu'il n'y a pas d'obligation quant à la localisation du stock de sécurité.

Sous certaines conditions, le seuil du stock de sécurité peut être modifié (cf.). Une demande de dérogation peut être faite auprès du directeur général (DG) de l'ANSM, par le titulaire d'AMM/EPE, pour diminuer le stock de sécurité. La demande de modification du seuil du stock de sécurité est rejetée en cas de silence gardé par le DG de l'ANSM pendant plus de deux mois, à compter de la présentation de la demande. Pour les MITM, le DG de l'ANSM peut également décider d'office, pour une spécialité, d'augmenter le seuil du stock de sécurité, lorsque la spécialité fait l'objet de risque de ruptures, ou de ruptures de stock réguliers, dans les deux années civiles précédentes, nécessitant ainsi qu'un stock supérieur à deux mois soit

constitué, sans excéder quatre mois de couverture des besoins. Les laboratoires auront six mois pour mettre en place cette obligation renforcée de stock, lorsqu'elle aura été décidée par l'ANSM.

Tableau II : Conditions et modalités d'augmentation et de diminution du seuil du stock de sécurité (95)

Décisions	Conditions	Modalités
Augmentation du seuil du stock de sécurité	La spécialité fait l'objet de risque de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes.	Décision d'office du directeur général de l'ANSM.
Diminution du seuil du stock de sécurité	La durée de conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil fixé ; La production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine ; La saisonnalité des besoins.	Demande du titulaire de l'AMM ou de l'EPE à l'ANSM.

En cas d'arrêt ou de suspension de commercialisation d'un MITM, et d'absence sur le marché d'alternative disponible couvrant les besoins existants, les EPE/titulaires d'AMM doivent obligatoirement trouver un repreneur pour transférer les droits de l'AMM et/ou d'exploitation. En l'absence de repreneur, l'ANSM peut demander au titulaire de l'AMM de concéder à une structure pharmaceutique publique, une licence d'exploitation temporaire, à titre gracieux (12,96).

b) Centre d'appel

D'après l'article R5124-49-1 du CSP, les EPE doivent disposer de « centres d'appel d'urgence permanents ou de tout système équivalent permettant un contact direct, accessibles : aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de PUI, aux pharmaciens responsables (PR) ou délégués des grossistes-répartiteurs. Les EPE prennent toutes dispositions pour faire connaître les numéros d'appel ou les systèmes équivalents, auprès des professionnels de santé précités. L'EPE assure la traçabilité des appels et réponses apportées» (33).

Ces centres sont organisés de manière à permettre la dispensation de la spécialité manquante, dès que la rupture d'approvisionnement est effective ou, de manière anticipée, lorsque la rupture est confirmée par le grossiste-répartiteur ou le dépositaire. La traçabilité des approvisionnements d'urgence est assurée dans les conditions définies par l'article R. 5124-58 du CSP.

Les centres d'appels servent aux pharmacies d'officines ainsi qu'aux PUI, à prévenir d'une rupture dont il n'ont pas déjà été informés par l'EPE ou l'ANSM et le cas échéant de solliciter un approvisionnement en urgence (97,98).

c) Des Plans de gestion des pénuries (PGP)

Le PGP est défini à l'article L.5121-31 et Article R.5124-49-5 du CSP (99). Les MITM et certains vaccins sont concernés par les PGP (84). Les EPE doivent prendre dans l'intérêt du patient toute mesure pour prévenir et pallier les difficultés d'approvisionnements (99). Il doit être adressé à l'ANSM chaque année (88). Il est actualisé et modifié si besoin. Il est transmis au DG à tout moment à sa demande (100). En cas de rupture ou de risque de rupture, les mesures prévues dans le PGP doivent être appliquées par les EPE.

Les PGP contiennent au minimum des informations sur le produit (Nom, DCI, forme, PA, Nom de l'EPE et coordonnées, Indications, si Autorisation d'accès précoce (AAP) ou Autorisation d'accès compassionnel (AAC) usages hors AMM documentés, impact patient en cas de rupture, canal de distribution en France et hors France...). Ils peuvent comprendre également des informations sur l'appréciation des risques, les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture, mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture et l'historique des ruptures sur les deux dernières années ainsi que des modifications du PGP (cf. Annexe 4). La France est le seul état en Europe à avoir mis en place une mesure similaire au PGP.

d) Écarts relevés

La commission d'enquête du sénat a noté des différences de qualité des PGP entre les EPE (2). Les informations du PGP sont parfois manquantes, non pertinentes, ou présentées non uniformément selon les EPE.

La qualité d'évaluation des fragilités et des risques liés à la fabrication des médicaments n'est pas la même selon les EPE. Les détails sur les défaillances des sites de fabrication des PA sont donnés lorsqu'ils sont localisés en France alors que ce sont les moins à risque. Pour une même DCI au même dosage l'impact de la gravité pour le patient n'est pas évalué de la même façon par les laboratoires.

Les alternatives thérapeutiques ne sont parfois pas présentées et laissées aux soins des professionnels de santé. De même, les mesures de prévention ou de gestion des pénuries prévues ne sont pas présentées ou peu pertinentes comme pour la mitigation ou la communication (2). Le contingentement est la mesure privilégiée, alors qu'elle comporte un risque de dépendance trop importante au producteur ou fournisseur (101).

Entre janvier et décembre 2022, l'ANSM a relevé sur près de 61% des inspections réalisées chez les EPE des écarts concernant les MITM. Certains écarts relevés sont dus à une absence de procédure ou bien à cause d'une mise à jour / revue non réalisée (102) :

- Absence de procédure pour définir le statut de MITM d'un médicament.
- Absence de procédure prévoyant la déclaration des ruptures et risques de rupture via Trustmed.
- Absence de revue périodique du statut MITM des produits exploités.

Les écarts relevés relatifs au stock de sécurité sont dus à (2,102):

- Absence de procédure et/ou de mise à jour de procédure du stock de sécurité.
- Règles de calcul non maîtrisées ou non conformes pour le stock de sécurité.
- Absence de suivi de l'évolution de la demande, des obligations de constitution du stock sont rarement présentées dans le PGP.

3.2.3. Sanctions

Les manquements soumis à sanction financière pour une EPE sont décrit à l'article L.5423-9 (103) du CSP. Les sanctions financières ont été critiquées jusque-là car jugées trop marginales. Elles étaient calculées uniquement sur un pourcentage du chiffre d'affaire (104). Les sanctions s'élèvent à 1 million d'euros maximum (105).

L'ANSM a mis à jour en août 2022 les « Lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières ». Cette mise à jour a ajouté la notion d'ajustement de l'impact en fonction de la gravité du manquement, de la durée, l'impact de la durée du manquement, et la personnalisation de la sanction, la réitération, pondération de l'astreinte avec hauteur de la sanction en fonction du chiffre d'affaire (105). Une annexe 3 a été ajoutée traitant spécifiquement des manquements relatifs aux ruptures de stocks.

Seulement, les sanctions prises par l'ANSM sont rares. En 2022, seulement 31 décisions de sanction ont été prises. En mai 2023, trois laboratoires ont été sanctionnés pour non constitution du stock de sécurité (106).

Les mesures appliquées aux MITM par les EPE sont toutefois inégalement appliquées et insuffisamment contrôlées par l'ANSM. Les PGP ne sont contrôlés que par échantillonnage au cours des inspections organisées dans les EPE. Entre 2018 et 2022, L'ANSM n'a pris que huit décisions de sanctions uniquement pour des manquements à l'obligations des industriels d'informer l'ANSM, pour un montant total de 922 000 euros (2). Un renforcement du contrôle pour les PGP et des sanctions en cas de non-respect est demandée par la commission d'enquête des pénuries du Sénat.

Partie III – Causes des pénuries des médicaments

1. État des lieux de la chaîne du MITM

1.1. Des localisations des acteurs de la chaîne du médicament

L'ANSM, lors de la réception des PGP a pu analyser les localisations des acteurs de la chaîne du MITM. En 2021, les PA à destination des MITM sont fabriqués à 6% en France, 45% en Europe hors France, 40% en Asie (en majorité en Chine et en Inde) et 9% sont fabriqués dans le reste du monde (107). Cette répartition s'aligne sur les tendances actuelles : près de 80% de la production des PA utilisés en Europe est hors de l'Espace économique européen (26). La Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française a également constaté que le nombre de producteur de PA pour un MITM est le plus souvent, au plus, égal à deux. Enfin la production de PA est concentrée sur un petit nombre de site, souvent en Asie (2). Aucune étude n'a été réalisée quant à la localisation des fabricants d'excipients. Les sites de production des MITM sont situés à 63% en Europe hors France, 18% en France, 9% en Asie, 10% dans le reste du monde.

1.2. De la distribution des médicaments

Les médicaments autorisés sur le marché français sont distribués de 3 manières (cf. Figure 5):

- Par vente directe auprès des officines et hôpitaux : pour les médicaments onéreux, ou ne concernant qu'une faible population, la vente peut passer directement via le titulaire d'AMM ou l'EPE. Le titulaire d'AMM /l'EPE sous-traite la gestion du stock et l'envoi des médicaments via un dépositaire (2).
- Par vente auprès des grossistes-répartiteurs qui revendent ensuite aux officines et aux hôpitaux publics et privés.
- Par vente auprès des hôpitaux publics et privés souvent réalisée via un appel d'offre.

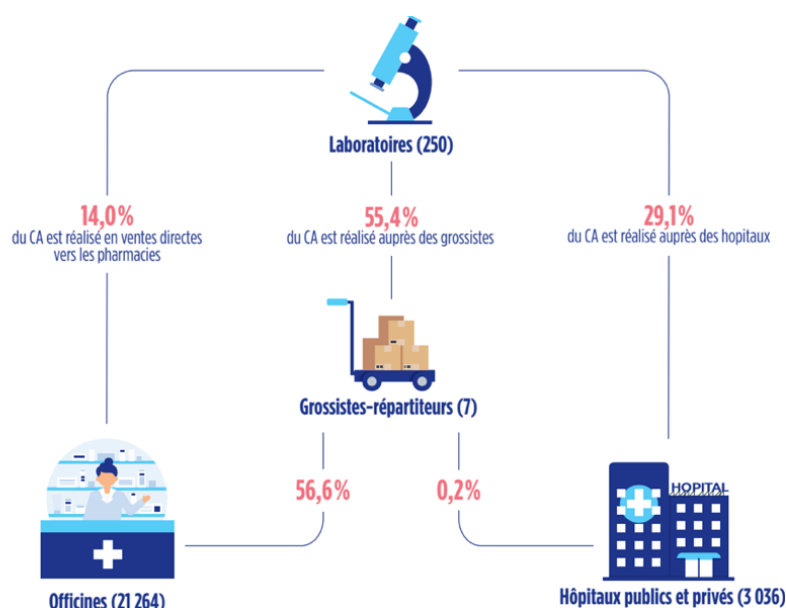


Figure 5 : Canaux de distribution du médicament (en prix fabricants hors taxes et en millions d'euros) en 2023 (108)

2. Etat des lieux des causes des pénuries des MITM

L'ANSM a recensé auprès des industriels douze causes de pénurie (cf.). L'EMA et l'HMA ont proposé deux catégories en plus de cause de pénurie médicamenteuses : Problème de sécurité et d'efficacité, événements majeurs ou catastrophes naturelles (31).

Tableau III :Dénombrement des causes et définitions des déclarations de ruptures de stock et risques de ruptures de stock des MITM déclarées par les industriels en 2022 en France (6)

Cause de rupture	Nombre	Description
Capacité de production insuffisante	1175	Les capacités de production du laboratoire ne couvrent pas la demande.
Augmentation du volume de vente	857	Les volumes de ventes augmentent de manière inattendue et le laboratoire ne parvient pas à répondre à la demande.
Défaut d'approvisionnement en matière première	335	L'approvisionnement en matières premières est ou risque d'être insuffisant pour assurer la production du médicament comme prévu.
Défaut d'approvisionnement en article de conditionnement	216	L'approvisionnement en articles de conditionnement est ou risque d'être insuffisant pour assurer la production du médicament comme prévu.
Problème réglementaire	126	Une difficulté réglementaire comme le délai d'acceptation d'une variation par exemple retarde la production et/ou la libération de lots.
Analyses de libération non conformes	101	Pour permettre la libération d'un lot de médicament, ainsi que durant toute sa durée de vie, des analyses sont effectuées pour garantir sa qualité. Des analyses non conformes peuvent entraîner un retrait de lot, un blocage de la distribution ou une absence de libération des lots et donc une rupture.
Problème de transport/logistique	74	L'acheminement du produit rencontre des difficultés ce qui peut entraîner une rupture.
Transfert de site	70	Un changement de site de fabrication peut en cas de difficultés imprévues occasionner des retards de mise à disposition du produit sur le marché.
Problème qualité : analyse non conforme	46	Pour permettre la distribution d'un médicament, ainsi que durant toute sa durée de vie, des analyses sont effectuées pour garantir sa qualité. Des analyses non conformes peuvent entraîner un retrait de lot ou une absence de distribution des lots et donc une rupture.
Non-conformité BPF	20	Les BPF doivent être suivies par les industriels afin de fournir des produits conformes. Lorsqu'une non-conformité est décelée, le produit n'est pas mis à disposition ou peut être retiré du marché, engendrant des ruptures ou des risques de rupture.
Arrêt de commercialisation	19	Le laboratoire arrête la commercialisation du médicament qui ne sera donc plus jamais disponible.
Autre	1281	Toute autre cause entraînant un risque de rupture ou une rupture de stock.

Les pénuries sont causées non pas par une mais par plusieurs causes, qui s'expliquent par la complexité de la chaîne du médicament (cf. Annexe 5). Pour deux spécialités équivalentes, les causes de ruptures de stock peuvent différer entre les laboratoires (2).

3. Conséquence de la mondialisation

3.1. Les pénuries : un phénomène mondial

Le phénomène des pénuries médicamenteuses est mondial. Il concerne tous les pays, indépendamment de son niveau de richesse, de sa structure, de son système de santé ou de la puissance de ses industries pharmaceutiques. En effet, la demande mondiale en médicament a augmenté de 36% entre 2012 et 2022. Cette augmentation peut s'expliquer par la mise en place d'un système de santé publique dans les pays émergents, et le vieillissement des populations. Dans les années à venir, le marché du médicament devrait continuer à croître en moyenne jusqu'à 6% (2).

3.2. Des ressources disputées par toutes les industries

Les ressources sont disputées entre les industries pharmaceutiques. Ce phénomène est d'autant plus important en cas d'évènement majeur ou de catastrophe naturelle comme les crises économiques, géopolitiques et sanitaires. Ces événements peuvent mener aux fermetures des frontières, donc à l'incapacité à produire et à livrer les médicaments, ainsi que les ressources pour les produire.

La pandémie de COVID-19 a déstabilisé les échanges entre les marchés internationaux (109). La Chine a été le premier pays touché. Ainsi, les activités de production ont été ralenties voir arrêtées en Chine (110). Également, la fermeture des frontières chinoises a empêché la livraison de nombreuses matières premières (111). De plus, les activités de transports ont été ralenties par certaines contraintes : protocole de désinfection, distanciation sociale, contrôles plus rigoureux etc. (110). Enfin, les équipements de protection individuelle, les filtres utilisés dans la filtration stérilisante ont été alloués en priorité pour lutter contre la pandémie de COVID-19 (112).

Les ressources sont disputées aussi avec les autres industries : agroalimentaires, cosmétiques, chimiques etc. Le marché pharmaceutique apparaît moins important comparé à d'autres marchés (109). L'inflation a entraîné l'augmentation des coûts et des délais d'obtention des matières premières. En septembre 2022, les coûts des solvants ont augmenté de 77% avec une augmentation de 6% des délais de livraison. Le coût des caisses en carton a augmenté de 262% avec une augmentation de 134% des délais de livraison (113). L'augmentation des coûts énergétiques a également pu entraîner la cession de production de certaines matières premières (28).

3.3. Délocalisation : une chaîne du médicament morcelée

Les centres de décision et de contrôle sont donc de plus en plus découplés aux lieux de production (114). Le choix de la délocalisation est justifié par une augmentation des coûts de production et de stockage, ainsi que des normes environnementales, exigeantes en Europe. Cette fragmentation de la chaîne de production complique la traçabilité, en multipliant les contrôles, les points fragiles et critiques. Les acteurs intervenant

dans la production de PA, d'excipients, de médicaments etc. se sont multipliés (114). Certains fabricants et fournisseurs «d'excipients» ne sont pas informés qu'ils «fournissent» l'industrie pharmaceutique (114).

En effet, si un problème survient dans l'un des maillons de la chaîne, cela peut entraîner un ralentissement des activités, ou bien une obligation d'arrêt des activités. Un seul fabricant arrêté peut retarder la production et la libération du médicament sur le marché. La remontée d'information entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement peut prendre plusieurs semaines à remonter ou n'est pas réalisée (115). En l'absence d'information sur la possibilité d'une pénurie à venir, et sur la durée de cette pénurie, l'anticipation n'est pas possible, aussi bien pour le fabricant que pour le titulaire de l'AMM, l'ANSM, les distributeurs ou les fabricants d'alternatives. Ces informations permettraient également d'éviter les phénomènes de surstockage dans la panique (9).

L'évaluation des fournisseurs peut être compliquée et chronophage en raison de leur nombre et de leur localisation variée. Les contrôles et audits sont indispensables pour évaluer l'application conforme des BPF, le respect du cahier des charges, et garantir ainsi la qualité des matières utilisées (112). Par exemple, si un fabricant de médicaments effectue des audits sur ses 200 fournisseurs tous les 3 ans, cela équivaut à environ 67 audits par an pour ce fabricant. En extrapolant à l'échelle européenne, où il y a près de 15 000 fabricants et/ou titulaires d'AMM, cela représente environ un million d'audits par an. Par ailleurs, les exigences en matière d'audit sont de plus en plus élevées (112).

3.4. Un renversement de pouvoir

Les coûts de production et les coûts cachés augmentent. En effet, l'écart de prix entre la zone occidentale, et la zone asiatique s'est considérablement réduit depuis dix ans passant de 40/50% à 20/30% (114).

Les titulaires d'AMM perdent en pouvoir de négociation sur les fabricants de MPUP, de produits semi-finis (PSF), finis (PF). S'ils sont en incapacité de produire ou de répondre aux exigences réglementaires, ceux-ci peuvent fermer et/ou arrêter la production à tout moment du médicament. Par exemple, à la suite de la fermeture de l'un de ces fournisseurs de PA, le laboratoire CDM Lavoisier a été en incapacité de trouver un fournisseur vendant le PA au même prix, et en même quantité. De plus, le temps pour agréer le nouveau fournisseur étant de plus d'un an et demi, le médicament a été en rupture et sa commercialisation a été arrêtée (116).

4. Problèmes de qualité et de fabrication du médicament

4.1. Complexification de la fabrication et un rendement qui ne suit pas toujours

Les synthèses de PA se compliquent de plus en plus. Le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse du PA est passée de 3 à plus de 20. Ces procédés sont polluants. Les coûts en termes de traitement des polluants, pour répondre aux standards européens, sont élevés. Pour ces raisons et des raisons économiques, la production de PA et d'intrant s'est délocalisée en Asie (114).

La fabrication des médicaments s'est également complexifiée. Le laboratoire CDM Lavoisier a vu, en l'espace de 10 ans, son cycle de fabrication des médicaments et la taille des dossiers de lot, doubler (116). L'un des anti-cancéreux de Merck nécessite près de 100 MPUP, 20 étapes de production, 10 sites industriels, et 100 contrôles qualité différents (115). Les exigences de production se sont accrues et varient selon la forme galénique, et son procédé de production. La ligne directrice n°1 des BPF, concernant les produits injectables, a été mise à jour. Son nombre de page a quadruplé. Son champ s'étend, à présent, à tous les produits stériles (2). Pour Sanofi, près de 70% du temps de production de ses vaccins est consacré au contrôle qualité (117). Ainsi, la moitié des signalements de risque de rupture concernent les formes injectables. Face à des coûts trop importants pour mettre en place les dispositions des réglementations, certains sites peuvent être amenés à fermer certaines lignes de production.

En présence d'un problème qualité, le lot est maintenu en quarantaine, afin d'enquêter sur la cause de la déviation, et sur la mise en place de solution pour éviter la récurrence de ce problème. Toutes ces étapes éloignent la date de mise à disposition sur le marché (2). Seulement, la durée de nombreuses étapes de fabrication du médicament est incompressible : le paramétrage des chaînes de production, la production, le contrôle, le nettoyage (2). Les problèmes de qualité mènent finalement à un rappel de lot (19).

En cas de défaillance de la fabrication, il est quasiment impossible d'augmenter les capacités de production pour atteindre la quantité souhaitée, en raison des délais de mise en œuvre, ou des calendriers de production prédéterminés, surtout chez les sous-traitants (56). La production d'un lot, entre la négociation du contrat, les commandes de MPUP etc. jusqu'à la fin de production peut prendre 6 à 9 mois. La durée de production d'un vaccin infantile peut être de 18 à 36 mois (2).

4.2. Capacité de production insuffisante : La faute d'un manque d'investissement ?

L'ANSM a noté que certains arrêts de production sont dus à un manque d'investissement financier et d'entretien : des locaux, des outils et des experts. Des processus non mis à jour selon l'état de l'art peuvent mener à des déviations. Les validations des méthodes, et les qualifications des locaux et des processus, ne sont pas à considérer comme des événements uniques mais doivent être intégrés dans une approche

cyclique, avec des mises à jour (118). Ce phénomène est noté, en particulier, sur les vieux sites de production et pour les médicaments anciens, dont les génériques. Le coût d'investissement paraît dissuasif pour un médicament dont la rentabilité est faible (2).

La qualité des médicaments peut se détériorer, et entraîner un arrêt temporaire de production ou un rappel de lot. Les problèmes qualité pouvant mener à un rappel de lot sont : la contamination croisée, une apparence anormale du médicament, ou à une réaction contenu/contenant, un problème d'article de conditionnement (mauvais dosage indiqué sur le conditionnement secondaire, graduations effacées sur la pipette prélèvement...) (19).

Les autorités compétentes européennes, lors d'une inspection, en cas de non-maintien à l'état de l'art et/ou de non-conformité aux BPF, peuvent retirer l'autorisation de production du site.

4.3. Transfert

Le transfert de la fabrication d'un médicament d'un site à un autre peut être la cause de pénurie, en l'absence de stock suffisant disponible pour le marché. Dans le cadre des MITM, et, si le titulaire d'AMM est le seul à le commercialiser sur le marché, il doit disposer d'un minimum de 3 à 6 mois de stock. Sinon, il doit continuer la production avec son ancien site de fabrication, jusqu'à la fin de la validation sur le nouveau site. Cependant, l'ancien site peut refuser ou être en incapacité de continuer la production. Dans ces cas-là, une pénurie peut survenir.

Le transfert de la fabrication d'un médicament vers un autre site est soumis à l'annexe 15 des BPF. Une validation de procédé est demandée pour assurer la maîtrise du processus et de la qualité du médicament par le nouveau fabricant. Un minimum de 3 lots doit être réalisé, afin de garantir la robustesse du procédé, et la qualité du produit fini. Le changement de site amène à une variation de l'AMM.

Chaque différence entre le site réalisant le transfert et l'ancien site de fabrication nécessite un temps d'ajustement supplémentaire et une modification de l'AMM, discutée avec le titulaire de l'AMM. Ses ajustements sont parfois nécessaires pour résoudre de potentiels problèmes de processus (118). Selon le nombre de changement apporté, la durée de la revue par les autorités de santé peut s'allonger. Les lots produits lors du transfert ne sont pas libérés sur le marché tant qu'ils n'ont pas été validés et que l'AMM n'a pas été mise à jour. En cas de non-validation d'un lot, des lots supplémentaires doivent être produits et validés. Cette période de validation peut aller de 1 à 3 ans pour une forme solide.

5. Problèmes de réglementation

Près de 10% des ruptures de stock de MITM déclarées ont pour cause une obligation de mise à jour juridique ou réglementaire français ou européen (2).

5.1. Un manque de flexibilité pour répondre aux pénuries rapidement

Le manque de flexibilité de la réglementation peut empêcher de répondre rapidement aux pénuries. La construction d'un nouveau site de fabrication de forme sèche prend entre trois et cinq ans, et de sept à dix ans pour une usine de vaccins (2).

Concernant les produits dérivés du sang, la collecte n'est pas assez importante pour répondre à la demande. Seulement, les initiatives pour encourager les collectes sont limitées par les différences de législation entre les EM (55).

La réglementation ne permet pas de modifier rapidement les procédés de fabrication. L'ajout d'une matière première provenant d'un nouveau fournisseur à l'AMM nécessite, par exemple, des études de caractérisation, de stabilité et de qualité, démontrant l'équivalence des procédés. Il est difficile, voire quasiment impossible pour des raisons réglementaires, de lancer rapidement une alternative industrielle, en cas de pénurie avérée (9). Certains produits sont soumis à des mesures spécifiques : de protection, de formation et d'habilitation du personnel, de contrôle et de nettoyage. Les lignes de production chimique ne peuvent pas être affectées à la production de médicaments biologiques (2).

La réglementation peut freiner à la mise à disposition du médicament sur le marché. En Europe, par exemple, est imposé pour tous les médicaments importés de pays hors de l'UE le « European Batch Release ». C'est un nouveau contrôle réalisé en Europe pour permettre sa libération dans l'UE. Cependant, il ralentit la chaîne d'approvisionnement voire peut mener à un rejet des lots en raison d'une date limite d'utilisation trop proche ou d'une expiration de la date de péremption (119).

5.2. AMM

Les AMM peuvent être un frein à la mise sur le marché de certains médicaments. Le délai d'acceptation d'une variation d'AMM peut retarder la production et/ou la libération de lots. Le délai d'obtention d'une AMM est en moyenne de 12 à 18 mois dans le cas d'un générique, et est majoré dans le cas d'un princeps (120). L'absence d'harmonisation des réglementations nationales dans la revue des variations d'AMM crée des écarts dans les délais d'approbation et les règles d'implémentation des changements. Ainsi, les fabricants peuvent être amenés à travailler sur des formulations différentes, avec un plus grand risque d'erreur et de rappel de lot (121).

L'AMM peut être suspendue ou retirée définitivement si : de nouvelles données démontrent une efficacité thérapeutique absente ou diminuée, des problèmes de sécurité identifiés nécessitant des mesures de précaution, ou la balance bénéfice-risque du médicament devenue défavorable (31,122). En mai 2024, les AMMs des médicaments dont l'évaluation de bioéquivalence a été réalisée par Synapse Labs ont été suspendues, incluant 72 spécialités destinées au marché français (123) .

La procédure employée pour le dépôt d'AMM peut être aussi un frein pour la mise à disposition sur le marché. En effet, les médicaments anciens ont des AMM nationales, ils ne peuvent être disponibles que sur le marché sur lequel ils sont autorisés. Seulement, la reconnaissance par tous les pays permettrait d'avoir accès à un nombre de spécialité plus important, et d'avoir d'avantage de capacités de production (2). En effet, si la spécialité a une AMM commune à tous les marchés, la méthode de différenciation retardée peut être utilisée. C'est un mode de production qui repousse au maximum les étapes de spécialisation dans la production. Ainsi pour une même spécialité avec des destinations différentes, la composition est identique seul le conditionnement change. En cas de pénurie sur un premier marché, il est alors possible d'utiliser directement le stock destiné à un autre marché. Plutôt que de réaliser une demande d'importation ou de réallocation à l'ANSM (119).

D'autres dispositions comme la période de protection administrative et d'exclusivité commerciale peuvent empêcher la mise à disposition sur le marché d'autres spécialités comme pour les génériques du Tecfidera®, utilisés dans le traitement des scléroses en plaque (124).

5.3. Une difficulté à mettre en place les nouvelles réglementations

La réglementation évolue avec l'état de l'art pour assurer la sécurité du patient (31). Les réglementations peuvent entraîner des arrêts de production pour non-conformité qualité, sécurité, ou de performance environnementale.

Elles peuvent aussi diminuer les capacités de production. La sérialisation, mise en place en 2019, a entraîné une diminution de quelques pourcents la productivité (1). Elles peuvent être parfois trop coûteuses pour être mises en place, contraignant les sites à arrêter la production.

Également, elles peuvent restreindre les sources de matières premières. L'ICH Q3D concernant la limitation des nitrosamines dans les médicaments, une molécule carcinogène, a entraîné des ruptures face à l'incapacité des fabricants à produire des PA conformes aux taux réglementaires. De plus, les productions de PA peuvent être suspendues pour la mise en place de mesures comme par exemple pour réduire le taux de nitrosamine (2).

5.4. La multiplicité des réglementations locales : un frein supplémentaire

Les médicaments à destination du marché français sont soumis aux réglementations européennes et locales. L'étiquetage, le conditionnement, et la notice s'adaptent en fonction de la réglementation de chaque pays. En cas de pénurie, le conditionnement peut être un frein à l'importation d'un médicament issu d'un autre pays. L'ANSM doit prendre des mesures pour l'importation d'un autre produit européen. Les mesures de flexibilité du conditionnement représentent moins de 2,5% des mesures prises par l'ANSM en situation de rupture ou risque de rupture. Un reconditionnement peut être demandé par l'ANSM pour ajout de notice en français, ou pour changer la présentation, allongeant le temps de mise à disposition sur le marché. En avril 2020, Pfizer a dû immobiliser des lots pour modifier des notices, suite à un retrait du lactose demandé par les autorités dans l'une des spécialités à base de corticoïde (2).

5.5. Les réglementations des autres industries

Les réglementations des autres industries ont également un impact sur l'industrie pharmaceutique. En augmentant les exigences, l'approvisionnement en matières premières, et la production des médicaments peuvent être impactées. Bien que les excipients composent jusqu'à près de 95% du médicament, ils n'ont pas de statut réglementaire spécifique comme pour les PA (125). Ils sont produits aussi bien pour l'industrie pharmaceutique, que pour l'industrie agroalimentaire, chimique, cosmétologique (114,126) etc. Le 1^{er} janvier 2020, la France a interdit la mise sur le marché du dioxyde de titane, un additif alimentaire (127,128). Celui-ci est utilisé également dans l'industrie pharmaceutique, dans la plupart des formes orales solides. Cette interdiction a entraîné un arrêt de l'importation du dioxyde de titane en France, entraînant un retard sur la fabrication de certains des médicaments. Les articles de conditionnement sont également touchés. La loi Anti-gaspillage pour une économie circulaire (AGEC) sur la fin de mise sur le marché des plastiques à usage unique a eu un impact sur le choix des PVC utilisés pour les blisters (102,129).

6. Augmentation de la demande imprévue

Le planning de production est réalisé *a minima* un an à l'avance, en général, à partir des tendances de consommation des années passées. Une augmentation imprévisible de la demande peut donc difficilement être prise en compte. L'augmentation peut être due à un effet de report, en cas de retrait du marché, de rupture, ou de rappel de lot de produits similaires (56).

Une grande sensibilisation à une maladie spécifique, une prévention spécifique ou de nouvelles directives de traitement et/ou recommandations des organisations des professionnels de santé, un changement dans les conditions de remboursement peuvent mener à un changement de pratique des professionnels de santé. Par exemple, la consommation de daptomycine, un antibiotique par voie injectable, a augmenté de 50% au sein des établissements de santé, menant à des ruptures perlées entre 2020 et 2021 (2).

Enfin, elle peut être due à une évolution d'épidémiologie. Durant l'hiver 2023, l'amoxicilline sous forme buvable a connu une pénurie importante. En effet, durant la pandémie de COVID-19, lors du confinement, la consommation d'amoxicilline a diminué. Les industriels ont donc prévu une quantité moindre à produire pour 2022/2023. Seulement, durant l'hiver 2023 a eu lieu une épidémie de bronchiolite impliquant une demande très forte à la hausse de l'amoxicilline (cf. Figure 6) (130).



Figure 6 : Ventes hebdomadaires en officine d'amoxicilline (boîtes ou flacons) (2)

De plus, certaines parties prenantes, comme les officines, peuvent constituer des réserves, entraînant une défaillance dans la chaîne d'approvisionnement. Elle peut précipiter une pénurie, prolonger la durée d'une pénurie et mener à une distribution inégale aux patients. La constitution de ses réserves peut s'expliquer par une augmentation de la demande, sous l'effet d'une pénurie d'une autre spécialité ou de l'annonce d'une pénurie. Ainsi pendant la pandémie de COVID, des ruptures en cascade pour les anesthésiques ont pu être observées (110). Les parties prenantes ne doivent pas commander ou distribuer plus de stocks que d'habitude en cas de pénurie potentielle ou réelle (56).

7. Distribution

7.1. Gestion en flux tendu

Les prix du stockage ont augmenté à l'international : des locaux, de la gestion et des assurances, des énergies (109). La gestion de certaines conditions de stockage est difficile et onéreuse. Les industries optent donc pour une politique de gestion en flux tendu, c'est-à-dire de produire selon la demande pour pouvoir limiter les stocks et les coûts. La gestion en flux tendu des stocks a cependant montré ses limites avec les ruptures de stocks (131). Le moindre problème logistique, comme un retard de livraison, peut retarder toute la chaîne du médicament. Les problèmes dus à des retards de livraison entre un site de fabrication à un autre sont dus en général à des stocks de contingentement trop faibles ou inexistants (56).

7.2. L'exportation parallèle via les short-liners

Les médicaments, autorisés par procédure centralisée, peuvent être distribués dans l'ensemble de l'UE (132). Seul leur conditionnement varie entre les pays (133). Chaque EM a le droit de fixer les prix des médicaments remboursables vendus sur leurs territoires. De ce fait, des pays comme la France, pratiquant des prix plus faibles que les autres EM, sont victimes d'exportation parallèle.

Certains distributeurs, étrangers au circuit de distribution officiel du titulaire de l'AMM, achètent des médicaments dans les Etats pratiquant des prix faibles, pour les revendre à un prix plus élevé sur des marchés plus rémunérateurs. Ils peuvent ainsi rentrer en concurrence avec des prix inférieurs à ceux pratiqués par les distributeurs locaux. L'importation parallèle est utilisée par certains EM pour permettre de réviser à la baisse le prix des médicaments sur leur territoire.

Les short liners pratiquent la distribution parallèle en France. Ce sont des grossistes-répartiteurs qui ne respectent pas toutes, ou en partie leurs obligations (134). Ils ne disposent pas de la gamme complète de médicaments. Ils réduisent ainsi les stocks destinés aux patients français et augmentent le risque de rupture. En 2023, il est estimé en France que près de 20% des grossistes-répartiteurs sont des « short-liners » représentant 5% du chiffre d'affaire de la répartition. De 2020 à 2022, quatre injonctions, une décision de police sanitaire, et deux sanctions financières ont été prises à l'encontre de short-liners. Sur cette période, 25% des inspections de grossistes-répartiteurs réalisées étaient chez des short-liners (2).

7.3. Les appels d'offre

Les appels d'offre (AO) sont des procédés d'achats couramment utilisés par les hôpitaux pour acheter des dispositifs médicaux, des médicaments etc. Ces AO permettent de garantir une livraison régulière d'une quantité prévue, sur une période donnée, à des prix intéressants. Actuellement, la stratégie d'achat des établissements hospitaliers se concentre principalement sur le prix, et non pas sur la sécurité d'approvisionnement (2)

Les AO peuvent participer aux pénuries. En effet, la majorité des AO sont mono-attributaire et est remporté que par un seul EPE. En cas de rupture, les autres EPE n'ayant pas prévus un stock suffisant ne peuvent pas compenser les quantités manquantes sur le marché (2). Les AO multi attributaire sont remportés, le plus souvent, par deux EPE. Un 1^{er} EPE approvisionne de manière préférentielle l'établissement de santé. En cas de problème avec le 1^{er} EPE, le contrat peut être arrêté avec lui et transféré au 2nd EPE. La mise en place des AO multi-attributaires avec des engagements de volume pour chaque des attributaires pourrait permettre de pérenniser le nombre d'acteurs (110,135).

8. Raisons commerciales

8.1. Prix et générique : de plus en plus bas

En France, la législation pour les brevets a été appliquée en 1980. Il permet de protéger pendant 20 ans une molécule et d'avoir le monopole sur le marché pendant au moins 10 ans. Ainsi, les EPE ont innové en créant des « blockbusters » : des molécules visant un large public dont le chiffre d'affaire est supérieur à 1 milliard de dollars (136). Les brevets tombent successivement dans le domaine public à partir des années 90 entraînant le développement des génériques. Avec des coûts de recherche moins importants, les génériques peuvent avoir des prix plus compétitifs. Ils sont privilégiés par une politique française de réduction des dépenses de santé (131).

En raison de la compétitivité, le prix des génériques chute. Leur marge de profit s'affaiblit avec des prix de vente parfois inférieur au coût de production (19). Cette réduction du profit limite les réinvestissements dans le médicament (cf. Manque d'investissement). Le médicament, n'étant plus viable, peut à terme être discontinué. Le GEMME recense que les laboratoires envisagent l'arrêt de commercialisation de près de 12% des volumes des médicaments génériques commercialisés qui sont essentiellement des MITM (137).

Les durées des pénuries des médicaments les moins chers, qui sont les moins remboursés, sont plus importantes (44). En effet, le déremboursement de certaines spécialités peut diminuer leur vente, décourageant les médecins à les prescrire, par peur que les patients ne puissent pas les payer (120). Le déremboursement est d'ailleurs une option privilégiée en cas d'avis négatif de pharmacovigilance pour diminuer la prescription.

8.2. Les médicaments innovants : Une négociation des prix difficiles

En parallèle, la dépense française en médicament ne cesse d'augmenter avec une dépense de 32,1 milliards d'euros en 2022. Cette augmentation s'explique par l'augmentation des parts de marché pour les thérapies innovantes onéreuses, au détriment des médicaments matures (137).

Le CEPS témoigne des difficultés de négociation, en particulier pour les médicaments innovants. La mise sur le marché de certains traitements est retardée pendant parfois des années en raison des négociations. Près de 19% des négociations relatives au remboursement n'aboutissent pas, privant le marché français (2). Certaines demandes de remboursement sont retirées en cas d'échec pour parvenir à un accord de prix. Les industriels se tournent alors vers d'autres marchés, proposant des prix plus avantageux. Si la négociation n'aboutit pas, la France est alors obligée d'importer le produit à un prix potentiellement plus élevé et uniquement et dépendamment de la disponibilité du produit sur les autres marchés (120).

Les négociations peuvent être d'autant plus complexes lorsque l'EPE est en position de dominance par rapport à l'EM. Certains laboratoires, en cas d'impasse sur la négociation du prix d'un de ses médicaments, peut menacer de priver la France d'accès aux essais cliniques (2).

8.3. Stratégie commerciale : priorisation de marché

Les pays ne sont pas tous égaux face à l'approvisionnement de médicament.

Une taille du marché réduite augmente le risque d'indisponibilité des médicaments (19). Elle peut être réduite en raison d'un nombre faible de patient, comme pour les médicaments orphelins car moins privilégiés par les fabricants (19). Elle peut être réduite également à cause de la taille du pays. La Finlande est principalement touchée par les pénuries en raison de son petit marché (138).

Les pays pratiquant des prix plus faibles, comme la France, ont une probabilité plus importante d'être en pénurie. En effet, en cas de pénurie, certains titulaires d'AMM déplacent l'offre restant vers les pays où le coût du médicament est plus cher. Une augmentation des prix mène à une probabilité de pénurie plus faible ainsi qu'une offre plus importante en cas de pénurie (44). Certains marchés sont également priorisés selon la politique de remboursement. Le délai de négociation du prix et du montant de remboursement varie selon les pays.

Certains laboratoires mettent en place des systèmes de rétention des livraisons dans certains EM pour s'assurer qu'ils achètent les produits aux prix majorés. Cette stratégie a pu mener à des ruptures de stock (120).

Partie IV – Mise en place d'un Plan de Gestion de Pénurie par une Entreprise Pharmaceutique Exploitante

1. Prérequis qualité

1.1. Objectifs du PGP

Le PGP doit permettre de gérer de manière optimale les différentes phases (avant, pendant et après) de la pénurie avec les ressources humaines et financières disponibles. La pénurie doit être résolue dans les meilleurs délais (27). Toutes les informations ayant traités aux PGP et au stock du médicament doivent être disponibles à tout moment pour les autorités de santé. La mise en place du PGP peut être réalisée et suivie via un contrôle du changement planifié (CC).

Le PGP est un document qualité, tracé et mis à jour *a minima* annuellement. Il peut exister un seul PGP pour des spécialités avec une même DCI mais avec des dosages différents (139). Le PGP est un document auditable et inspectable.

1.2. Nécessité de l'implication de tous

La mise en place du PGP s'inscrit dans le développement de la culture qualité (56,107). La rédaction du PGP est piloté par le Pharmacien Responsable en relation avec les responsables des services d'assurance qualité, réglementaire, information médicale et de pharmacovigilance, médical, logistique et financier (27,140). Ils forment la cellule de gestion des pénuries. La composition de la cellule est à adapter pour chaque EPE selon les services présents (27).

La direction de l'EPE, ainsi que le titulaire d'AMM, pour une EPE non titulaire, **composent également la cellule de gestion des pénuries** (140). Ils sont en effet, les décisionnaires pouvant avoir un impact sur la disponibilité du médicament. En période de crise, ils approuvent les informations communiquées aux autorités de santé et aux clients ainsi que les actions pour résoudre la crise (27). Hors période de crise, ils permettent l'amélioration continue du processus du médicament pour garantir sa disponibilité. Ils s'engagent à fournir les informations, les moyens matériels et financiers nécessaires à la résolution de la crise. La direction promeut la culture qualité, notamment en ne fustigeant pas les porteurs de mauvaises nouvelles. Ces engagements peuvent être inscrits dans le contrat qualité, ainsi que dans le Quality Technical Agreement, liant le titulaire d'AMM et l'EPE (QTA).

Elle nécessite que chacun comprenne et accorde de l'importance à la qualité dans ses actions quotidiennes. L'objectif de chacun est l'amélioration continue des pratiques et des performances (118). Les employés sont proactifs. Ils ont connaissance et se soucient des processus et connaissent la raison de leur application.

1.3. Élévation des systèmes qualité

Le niveau attendu des systèmes qualité doit aller au-delà des minimums requis décrits dans les recommandations et s'étendre à toute la chaîne d'approvisionnement du médicament. Les modalités pratiques de chaque mesure doivent être détaillées et chiffrées (86,141). Une analyse des mesures déjà mises en place pour la gestion des pénuries doit être réalisée au préalable.

Une approche holistique doit être utilisée dans la prévention et la gestion des pénuries de médicaments pour comprendre et évaluer les risques pour l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement du médicament mais aussi son système de qualité pharmaceutique de l'EPE (142). Ainsi, l'évaluation du risque d'impact sur l'approvisionnement du médicament doit être réalisée systématiquement pour chaque événement qualité (140).

Le PGP s'appuie sur des processus performants, qui lui permet de maintenir, d'évaluer et d'anticiper les défaillances menant à une pénurie (cf.). Un état des lieux de ses processus est nécessaire pour évaluer leur impact sur la disponibilité du produit. L'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) propose des guides pour évaluer le niveau de capacité, la culture d'entreprise et la robustesse du système qualité de l'EPE (140). Si nécessaire, ses processus sont à améliorer en affinant par exemple les contrôles utilisés.

Tableau IV : Éléments constitutifs d'un système de qualité pharmaceutique robuste (140)

Catégorie de processus	Processus
Base	<ul style="list-style-type: none"> - Usines, locaux, infrastructures - Matériel - Équipement - Experts - Environnement
Système qualité pharmaceutique (56)	<ul style="list-style-type: none"> - Performance processus / qualité produit / amélioration continue - Déviation/ gestion d'investigation et analyse de la cause première - Actions correctives et préventives (CAPA, Corrective Action – Preventive Action) - Gestion des changements planifiés (CC) - Out Of Specification et Out Of Trend (OOS et OOT) - Revue qualité produit - Réclamation qualité - Pharmacovigilance - Gestions des rappels de lot - Audit interne et externe, inspection
Facilitateur (56,107)	<ul style="list-style-type: none"> - Gestion du risque qualité - Gestion de la connaissance

2. Plan de Gestion des Pénuries

Un modèle de PGP est proposé (cf. Annexe 6). Il est réalisé à partir des modèles proposés par le LEEM et les thèses de T. Chemloul, S. Masse et L. Moulin (143-146).

2.1. Approche processus

La cartographie du processus de gestion des PGP est inspirée par la thèse de A. Kpeglo (cf. Figure 7). Le processus est piloté par le service qualité en relation avec la cellule de gestion des pénuries, en s'appuyant sur les processus support.

Éléments entrants du processus : Le PGP répond aux attentes de l'ANSM (cf. Annexe 3 et Annexe 4). Il est revu annuellement à partir des informations recueillies sur une année civile (143). Le dépôt auprès de l'ANSM doit être réalisé entre le 1^{er} et le 31 décembre de chaque année.

- 1. Récupération des données et informations** : Toute nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur le PGP doit être évaluée (cf. Annexe 7).
- 2. Évaluation des marchés** : Le service client/logistique/marché et le service qualité renseignent les informations minimales demandées à partir des 12 derniers mois glissants (cf. Annexe 3 et Annexe 4) :
 - **La part du marché du MITM** pour son indication : est calculée par rapport aux autres spécialités disponibles sur le marché (143). Elle prend en compte l'ensemble des médicaments de même PA, même dosage, même voie d'administration et même présentation (147).
 - **Le caractère saisonnier de la demande** : Il peut être déterminé empiriquement ou à partir du calcul du coefficient de variation des ventes par mois. La demande est considérée comme variable si le coefficient de variation est supérieur à 50% et erratique si supérieur à 100% (148).
 - **Le nombre de lots produit par an.**
 - **Le volume moyen de ventes mensuelles calculé** (102) :
 - o **Produits non-saisonniers** : le volume total des ventes hors situation exceptionnelle sur les 12 derniers mois glissants rapporté à un mois de vente.
 - o **Produits saisonniers** : le volume total de ventes hors situation exceptionnelle pour la saison concernée rapporté à un mois de vente de la même période.
 - o Les prévisions de vente de l'année à venir.
 - **Stock de sécurité, seuils d'alerte** (cf. Suivi des stocks et de la demande).

Ces données permettent à l'ANSM par la suite **de définir le niveau du stock de sécurité hors circonstances exceptionnelles par spécialité c'est-à-dire par AMM** (cf. Partie 2) (149,150). Les circonstances exceptionnelles sont justifiées par les laboratoires. Elles sont par la suite évaluées au cas par cas par l'ANSM. L'analyse des critères de l'ANSM par le service qualité sur les 2 années civiles

précédentes peut permettre d'étudier une **demande de dérogation pour une diminution du seuil du stock de sécurité** auprès de l'ANSM (151).

- 3. Évaluation de l'impact patient :** Le service médical et le service qualité renseignent les informations générales minimales concernant le médicament (cf. Annexe 3 et Annexe 4). Ils évaluent ensemble l'impact sur le patient d'une pénurie du médicament en fonction de sa place thérapeutique et des alternatives disponibles (cf. Critère 1 : L'usage thérapeutique et Critère 2 : La disponibilité d'alternatives).
- 4. Cartographie et analyse de risque du cycle de vie du médicament :** Le service qualité renseignent les informations minimales demandées (cf. Annexe 3 et Annexe 4). Il cartographie et analyse les risques au sein du cycle de vie du médicament. Les services de la cellule de gestion des pénuries travaillent en relation avec l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament (cf. Évaluation de la probabilité d'une pénurie).
- 5. Rédaction du PGP :** En s'appuyant sur les éléments précédents, le service qualité, rédige le PGP et conclue sur l'impact d'une pénurie du médicament sur le patient (cf. Évaluation de l'impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du médicament sur le sur le marché). En fonction du niveau de criticité du risque de pénurie, il met en place avec les acteurs concernés : **le PCA ainsi que des actions pour réduire en amont le risque de pénurie.**
- 6. Relecture / approbation :** Le PR doit signer le PGP final.
- 7. Dépôt à l'ANSM**
- 8. Archives**

Éléments sortants : Le PGP créé ou mis à jour ainsi que toutes les actions pour prévenir le risque de pénurie, et le PCA déterminés pour améliorer le processus de gestion des pénuries (cf. Annexe 6).

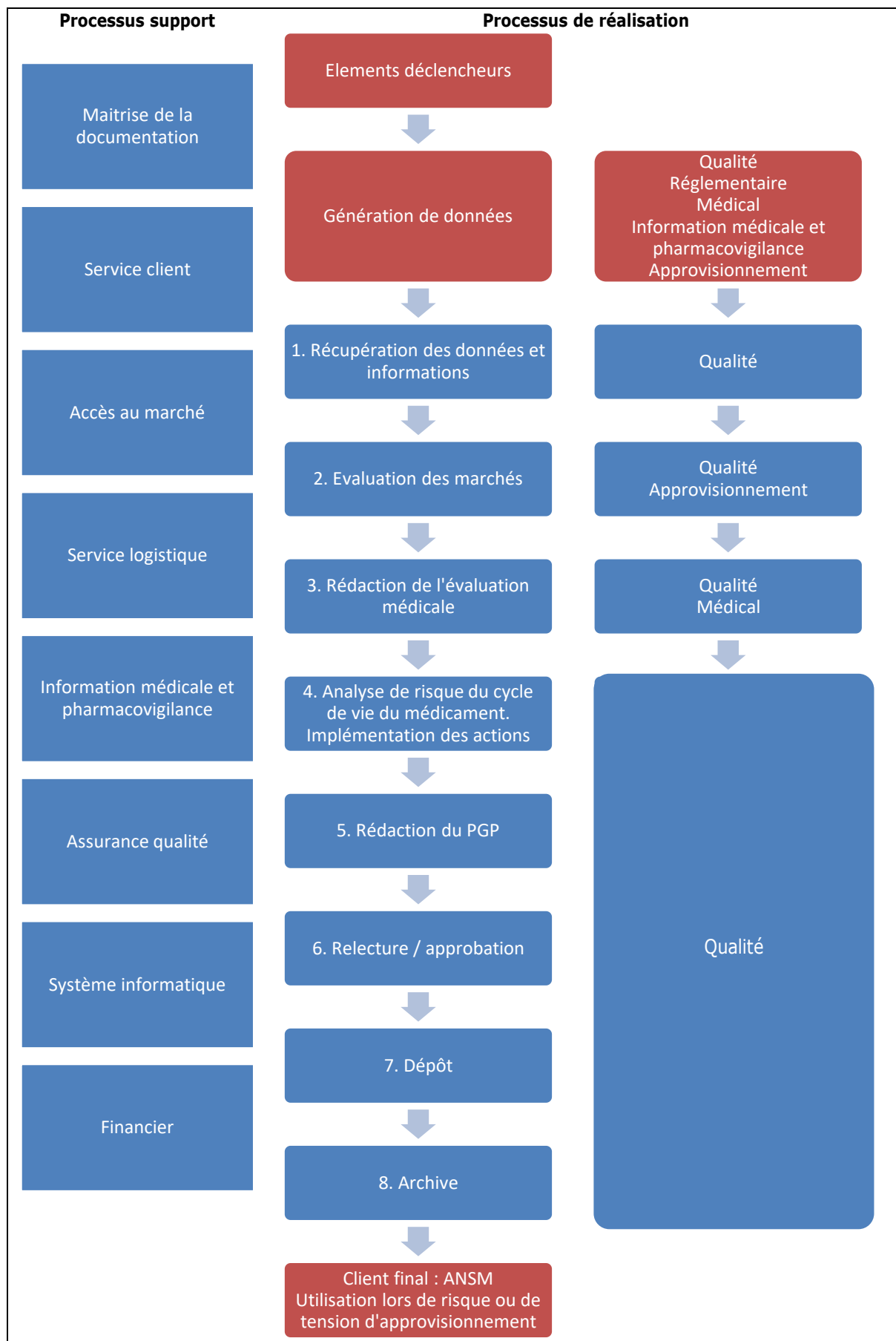


Figure 7 : Processus de gestion des PGP (143)

2.2. Approche analyse de risque

À tout moment de l'analyse de risque, les risques doivent être communiqués aux services concernés. L'analyse utilise une approche « worst case » pour imaginer et se préparer au pire scénario (143).

2.2.1. Évaluation de l'impact sur le patient d'une pénurie

La méthode d'évaluation de l'impact sur le patient d'une pénurie présentée est établie selon les recommandations de la Parenteral Drug Association (PDA), de l'ISPE et de l'EMA (62,140,142).

a) Critère 1 : L'usage thérapeutique

Le service médical et le service qualité évaluent ensemble l'usage thérapeutique du médicament selon : l'indication et la perte de chance en cas d'interruption du traitement et le contexte d'utilisation (cf. V). **Le risque le plus élevé emporte sur le risque le plus faible et donne le risque pour l'usage thérapeutique.** Par exemple, si l'indication est à un risque élevé et la perte de chance est un risque moyen : alors le risque total est élevé.

Tableau V : Évaluation de l'usage thérapeutique du médicament (141,143,152)

Cotation	Indication	Perte de chance en cas d'interruption du traitement
Faible	Autres indications	Est incommode
Moyen	Implications sérieuses dans la santé individuelle et public. Indication dans le traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Des maladies chroniques sévèrement limitantes, - De groupe de patients vulnérables (pédiatriques) - De groupe de patients ou de maladies ou un changement de traitement est associé à des difficultés particulières, - Et la prévention de maladies à déclarations obligatoires. 	Ne provoque pas le décès mais il y a des risques de : <ul style="list-style-type: none"> - Progression irréversible de la maladie, - Hospitalisation - Intensification du traitement, - Risque de rechute ou de progression de la maladie en cas de suspension.
Élevé	Fait partie d'un programme national de lutte contre la maladie (<i>campagne de vaccination</i>). Indications ayant des implications graves dont l'issue est potentiellement fatale pour le traitement : D'affections aiguës générales et/ou spécifiques mettant en jeu le pronostic vital, D'affections évoluant de manière irréversible. Le traitement doit être pris dans un court laps de temps (immédiatement) ou à intervalles réguliers.	Mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme, potentiellement fatal. Peut constituer une menace immédiate. Représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou de l'évolution potentielle de la maladie (<i>entraîne un handicap grave</i>). Dégâts irréversibles sévères

b) Critère 2 : La disponibilité d'alternatives

Le service médical et le service qualité, en relation avec les professionnels de santé et les associations de patient, **recherchent des alternatives** parmi :

- Les médicaments que l'EPE exploite ou dont il est le titulaire d'AMM.
- Les médicaments disponibles chez les concurrents sur le marché français, UE et hors UE.

Chaque alternative est évaluée qualitativement à partir des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'EMA selon quatre paramètres (cf. Tableau VI :). Le service médical et le service qualité travaillent ensemble sur les possibilités d'importation des alternatives (141). Le risque d'utilisation d'une alternative est déterminé en fonction du risque le plus important rencontré.

Tableau VI : Analyse qualitative du risque d'utilisation de l'alternative basé sur l'EMA (154)

Nom de la spécialité				
Indication				
EPE / Titulaire d'AMM				
Pays de commercialisation				

Paramètres	Informations renseignées	Définition des risques		
		Faible	Moyen	Élevé
Principe actif (PA), dosage et présentation		Même PA et même dosage Utilisation d'un PA alternatif bien établi.	PA du même groupe thérapeutique ou ATC ou pharmacologique. Utilisation d'autres dosages ou d'autres schémas posologiques.	PA ou la combinaison de PA a une pharmacologie unique et il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.
Forme pharmaceutique (FP)		Même forme pharmaceutique. Autre forme pharmaceutique mais avec la même voie d'administration.	Utilisation d'autres forme pharmaceutique ou d'autres voies d'administration, des préparations extemporanées ou maison.	La FP ne peut pas être utilisée par l'ensemble de la population cible (<i>ex : excipient à effet notoire, forme orale solide, poids insuffisant</i>) (145).
Clinique et sécurité		Alternative possible cliniquement. Pas d'impact sur la sécurité du patient.	Effet thérapeutique identique, égal ou similaire.	Indice thérapeutique plus bas que le traitement initial. Présente des effets indésirables graves, irréversibles ou incurables supplémentaires par rapport au traitement initial. Peut entraîner des complications mettant en jeu le pronostic vital. Le changement pour le traitement alternatif ne peut pas être réalisé dans un délai court pour des raisons cliniques (dégradation des résultats cliniques, échecs thérapeutiques retard dans l'instauration du traitement, contrôle compromis de la maladie, diminution de l'efficacité, nécessité d'une surveillance supplémentaire). Ne répond pas aux besoins cliniques de l'ensemble de la population cible, un groupe de patient ne peut pas utiliser le traitement alternatif, car contre-indiqué. Population vulnérable : nouveau-nés, ou en raison de problèmes tels que la maladie, l'âge, la situation sociale ou l'accès aux services.
Intervention des professionnels de santé		Nécessite peu ou pas d'intervention du personnel médical. La substitution du PA alternatif peut être réalisée par les pharmaciens sans l'intervention des médecins (<i>générique, biosimilaire, hybride</i> (153)).	Possible mais nécessite l'intervention du personnel médical. La substitution ne peut être effectuée par les pharmaciens sans l'intervention d'un médecin (<i>biosimilaire</i> (153)). Ne nécessite pas de passer de l'auto-administration à l'administration en milieu hospitalier.	Nécessite des consultations cliniques approfondies qui ne s'appliquent pas aux indications à haut risque . Le changement pour l'alternative ne peut pas être réalisé dans un délai court pour des raisons d'organisation des soins (<i>ex : nécessite un rendez-vous avec un spécialiste différent qui lui seul peut prescrire le traitement</i>). Nécessite de passer de l'auto-administration à l'administration en milieu hospitalier (<i>ex : sous-cutané à IV</i>).

A partir de l'analyse qualitative, le nombre d'alternatives disponible est comptabilisée. La disponibilité des alternatives peut être alors évaluée (cf.).

Tableau VII : Évaluation de la disponibilité d’alternatives appropriées (154)

Cotation	Faible	Moyen	Élevé
Définition des risques	Plus de deux alternatives : <ul style="list-style-type: none"> - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation faible 	Au moins deux alternatives : <ul style="list-style-type: none"> - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation moyen 	Pas d'alternative possible. Ou une seule alternative disponible : <ul style="list-style-type: none"> - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation moyen

c) Évaluation de l’impact patient d’une pénurie du médicament

A partir des critères précédents le statut du médicament est évalué ainsi que l’impact d’une pénurie de celui-ci sur les patients (cf.).

Tableau VIII : Évaluation de l’impact pour le patient d’une pénurie du médicament (142)

		Critère 1 Usage thérapeutique		
		Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Critère 2 Disponibilité d’alternative	Risque élevé	Médicament critique	Médicament critique	Médicament à risque
	Risque moyen	Médicament critique	Médicament à risque	Autres médicaments
	Risque faible	Médicament à risque	Autres médicaments	Autres médicaments

2.2.2. Évaluation de la probabilité d’une pénurie

a) Présentation de la méthode

Le LEEM a proposé en juillet en 2021 une trame d’analyse de risque de la chaine d’approvisionnement du médicament non exhaustive (cf. Annexe 9) (143). **La méthode proposée ici est l’Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC)** (cf.). L’AMDEC permet d’évaluer et de hiérarchiser les évènements menant à des risques de pénurie grâce au calcul du score de criticité (cf. Figure 8). Plus le score de criticité est élevé, plus l’évènement risque de mener à une pénurie.

Tableau IX : En-tête du tableau d’analyse de risque selon la méthode AMDEC

Étape du processus	Évènements	Risque	Évaluation				Causes potentielles	Actions pour réduire la criticité
			D	F	G	C		

$$Criticité\ (C) = Détectabilité\ (D) \times Fréquence(F) \times Gravité\ (G)$$

Figure 8 : Équation du score de criticité

b) Réalisation

L'analyse de risque s'appuie sur les outils qualité (cf. Annexe 8). Elle s'appuie également sur des données du médicament couvrant au moins les 3 dernières années (143) :

- **Historique de la qualité du produit** : Revues qualité produit, récurrence et criticité des défauts qualités, rappels de lot, nombre d'OOS et d'OOT, effectivité des CAPA, CC (140).
- **Historique des retards d'approvisionnement** : des fournisseurs des matières premières critiques (MPUP, réactifs analytiques, etc.), des pièces de rechange des équipements, et des PSF/PF.
- **Historique des pénuries** (causes, mesures de mitigation prises).
- **Relevés des écarts des audits et des inspections** : de l'EPE et de l'ensemble des sites de la chaîne d'approvisionnement.
- **Entretiens avec les parties prenantes / experts** des étapes de la chaîne d'approvisionnement du médicament.
- **Les mesures déjà mises en place contre les pénuries** (141).
- **Relevé d'indicateurs** : de la qualité du produit, de la chaîne d'approvisionnement etc.

L'AMDEC se découpe en 7 étapes :

- 1. Déterminer toutes les étapes de la chaîne du médicament** (139,141). Pour chaque étape, les acteurs enregistrés dans l'AMM ou en cours d'enregistrement doivent être nommés et situés (2,62). **Pour connaître la durée du cycle de production et d'approvisionnement**, une cartographie des flux de valeur peut être réalisée (143) (cf. Annexe 11). Elle permet de visualiser la durée de chaque étape (2,62). D'autres causes possibles de rupture sont à prendre en compte comme les éléments de marché, la variabilité de la demande, la saisonnalité et les volumes (143). Par exemple, si le médicament a une part de marché importante, en cas de pénurie, les autres alternatives sur le marché ne suffiront pas en quantité pour répondre à la demande (143,152).
- 2. Identifier chaque évènement pouvant mener à un risque de pénurie.** Pour cela, les vulnérabilités de chaque étape doivent être identifiées (2,62). Ces vulnérabilités peuvent être : une source unique pour une MPUP critique, une localisation hors Europe, un nombre d'acteurs importants intervenants dans la fabrication du médicament, des délais de production incompressibles et longs etc. (cf. **Partie 3**).
- 3. Identifier les risques de chaque évènement** : comme la durée potentielle de résolution de l'évènement et/ou de la pénurie, l'impact sur d'autres médicaments de l'EPE (cf. Annexe 10).
- 4. Évaluer le score de criticité de l'évènement en déterminant à partir de trois critères** (cf. Figure 8 et Tableau X) :
 - a) Capacité à détecter l'évènement.
 - b) Fréquence d'apparition de l'évènement.
 - c) Gravité de l'évènement.

Le score final de l'analyse de risque est obtenu à partir de la moyenne des scores de criticité de tous les risques sur la chaîne d'approvisionnement.

Tableau X : Description des cotations de la fréquence, de la détectabilité, de la gravité et de la criticité (142,143,155)

Cotation	Fréquence	Gravité (143)	Détectabilité (155)
2	Une fois par an	Pas de risque d'effet indésirable ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain Exemple : Défaut uniquement esthétique du médicament	Systématiquement détectable > 95% Exemple : Automatisation
4	Une fois par mois	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain faible Exemple : Pénurie d'un fournisseur d'excipient mais fournisseur alternatif toujours fonctionnel	Détection modérée Entre 20 et 95% Exemple : Contrôle statistique
6	Une fois par semaine	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain majeur Exemple : Défaut qualité récurrent lors de la production ayant suscité plusieurs rappels de lot	Peu détecté < 20% Exemple : Contrôle manuel
8	Au moins une fois par jour	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain critique Exemple : Pénurie du seul fournisseur de principe actif	Indétectable < 1% Exemple : Pas de contrôle

Gravité × Fréquence	Criticité : score final d'évaluation du risque			
	<i>Criticité = Détection × Fréquence × Gravité</i>			
64	128	256	384	512
48	96	192	288	384
36	72	144	216	288
32	64	128	192	256
24	48	96	144	192
16	32	64	96	128
12	24	48	72	96
8	16	32	48	64
4	8	16	24	32
Détectabilité	2	4	6	8

Classement des risques	Cotation	Niveau d'acceptabilité du risque et mise en place de mesures supplémentaires
Faible	Cotation de 8 à 72	Risque accepté : peut être réduit aussi bas que raisonnablement possible, en considérant le ratio coût/bénéfice
Moyen	Cotation de 96 à 192	Risque généralement acceptable , doit être réduit aussi bas que raisonnablement possible.
Élevé	Cotation de 216 à 512	Risque généralement inacceptable, doit être réduit Renforcement du suivi jusqu'à retour à la normale de la situation (143)

5. Identifier la ou les cause(s) potentielle(s) de l'évènement à l'aide des outils qualité (cf. Annexe 8 et Annexe 10) et des données du médicament couvrant les 3 dernières années. Toutes les causes doivent être prises en compte : qu'elles soient déjà arrivées et documentées, ou qu'elles ne soient jamais arrivées mais probables.

6. Identifier les mesures déjà mises en place et celles à mettre en place pour réduire la criticité de l'évènement : Si le score de criticité est non acceptable, des actions supplémentaires (CAPA, CC) sont à mettre en place pour répondre aux causes de pénurie (cf. XI). En cas de non mise en place d'actions, l'EPE doit le justifier. Les actions ont pour objectif de réduire le score de criticité de la vulnérabilité en agissant sur la fréquence d'apparition du risque ou en augmentant la capacité à détecter le risque (cf. Figure 8). Les actions de prévention permettent de diminuer la probabilité de survenue de l'évènement. Les actions de protection permettent de limiter les conséquences de l'évènement. Il est nécessaire de détailler les aspects pratiques de mise en œuvre de chaque mesure à l'aide des outils qualité (141). Pour chaque CAPA ou CC à réaliser est à déterminer un responsable du CAPA ainsi qu'un délai de réalisation.

Tableau XI : Exemples d'actions à mettre en place selon les objectifs

Objectif	Exemples d'actions
Réduire la fréquence d'apparition des causes	Modification de l'AMM : double sourcing etc.
Augmenter la détectabilité de la défaillance	Mise en place du centre d'appel d'urgence. Mise en place d'indicateurs de suivi de l'approvisionnement. Organisation de réunions avec les fabricants des produits les plus critiques.
Réduire la gravité de la défaillance et/ou permettre de la résoudre plus rapidement	Création d'un PCA. Mise en place du stock de sécurité.

7. Évaluer l'efficacité des actions mises en place : L'évènement doit être réévalué pour déterminer si l'action a pu diminuer son score de criticité. Le délai de mise en place des actions doit être respecté.

2.2.3. Évaluation de l'impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du médicament sur le marché

L'impact d'une pénurie est évalué à partir de l'impact sur le patient d'une pénurie et de la probabilité d'apparition d'une pénurie (cf. XII)

Tableau XII : Impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du produit sur le marché – source PDA (142)

		Probabilité d'une pénurie		
		Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Impact sur le patient d'une pénurie du médicament	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé	Risque moyen
	Risque moyen	Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
	Risque faible	Risque moyen	Risque faible	Risque faible

En fonction du résultat obtenu, le risque est accepté ou non et des actions sont mises en place (cf.) (142). Une revue d'efficacité de chaque action doit être réalisée. A chaque révision du PGP l'analyse de risque doit être révisée.

Tableau XIII : Mesures supplémentaires en fonction du risque de la pénurie (142)

Classement des risques	Niveau d'acceptabilité du risque et mise en place de mesures supplémentaires
Risque faible	Risque accepté : peut être réduit aussi bas que raisonnablement possible, en considérant le ratio coût/bénéfice
Risque moyen	Risque généralement acceptable , doit être réduit aussi bas que raisonnablement possible.
Risque élevé	Risque généralement inacceptable , doit être réduit Renforcement du suivi jusqu'à retour à la normale de la situation (143)

2.3. Mise en place d'actions en amont pour diminuer les risques au niveau de la chaîne d'approvisionnement

2.3.1. Formation

Des formations doivent être dispensées pour tous les services impliqués dans les procédures citées ci-dessus ainsi que le personnel en contact avec les usagers comme les téléopérateurs interne et externe du centre d'appel d'urgence (cf. Communication avec les usagers).

Les formations théoriques permettent de sensibiliser le personnel aux problématiques des pénuries. L'objectif est d'acquérir des connaissances et des compétences sur :

- Connaître les définitions des MITM, de pénurie.
- Connaître et comprendre l'impact des pénuries sur la sécurité et la santé du patient ainsi que pour le système de santé en général.
- Comprendre le rôle du PGP et du PCA.
- Savoir identifier les informations susceptibles d'avoir un impact sur la disponibilité du médicament.
- Comprendre l'importance de signaler le plus tôt possible un risque pour la disponibilité du médicament.
- Signaler les risques de pénurie à la cellule de gestion des pénuries.

Des exercices de simulation de gestion de pénurie peuvent être organisés en fonction de la fréquence d'apparition des pénuries et leurs criticités. Ils peuvent être mis en place par exemple chaque année, en l'absence de pénurie, pour pouvoir s'entraîner à l'exécution du PCA.

Les formations permettent aux collaborateurs de travailler ensemble. Elles sont l'occasion d'avoir les impressions et retours d'expériences d'autres personnes pour améliorer le PCA et/ou le PGP. Ces retours doivent être enregistrés et pris en compte pour la revue annuelle du PGP.

2.3.2. Mise en place du stock de sécurité

Les EPE ont l'obligation d'avoir un stock de sécurité pour leurs MITM d'une durée décidée par l'ANSM (62). Le PR ou son délégué se charge du suivi des stocks (149). A partir de la date de notification de la décision, l'EPE a 6 mois pour constituer le stock de sécurité (156).

L'ANSM demande en termes de traçabilité : la date de constitution du stock de sécurité et les preuves du maintien du stock de sécurité pour une durée d'au moins 2 ans. La constitution du stock de sécurité peut être établie à l'aide d'un CC rassemblant tous les éléments de la constitution, l'historique de réalisation des tâches, l'analyse de risque, les justificatifs. Si le stock de sécurité est localisé chez un partenaire (dépositaire, façonnier), le contrat qualité doit détailler les modalités de communication des risques de pénurie (cf. Favoriser les partenariats).

2.3.3. Favoriser les partenariats

Le renforcement des partenariats est essentiel pour assurer la bonne communication entre les acteurs. La crise COVID a montré le rôle essentiel des partenariats pour solliciter de l'aide et trouver des solutions (1). Chacun est responsable de la prévention et du signalement d'un retard d'approvisionnement et/ou d'une pénurie. La création d'une relation de confiance avec ses partenaires passe par des rencontres fréquentes. Pour chaque acteur de la chaîne d'approvisionnement, une personne référente à contacter en cas de risque de rupture ou de rupture doit être identifiée (140).

Les fournisseurs et les clients doivent être intégrés dans la gestion des pénuries (140). Les modalités d'information et les informations communiquées aux fournisseurs et aux clients en cas de pénurie sont mentionnées dans le plan de communication du PCA (cf. Communication avec les fournisseurs). Le retour des partenaires doit être pris en compte avec l'organisation de réunion pour les produits les plus critiques dans le but de prévenir des retards (56). Des actions doivent être discutées pour diminuer les fragilités de la chaîne d'approvisionnement et mieux anticiper les pénuries. Notamment, des mesures pour améliorer les délais de réapprovisionnement peuvent être mises en place comme une embauche de personnel supplémentaire en cas de crise pour produire des lots en urgence (56).

2.3.4. Contre les problèmes de production

Afin d'éliminer et/ou de réduire les risques de pénuries issus de la production, plusieurs actions peuvent être mises en place. L'analyse des revues qualité produits (RQP) est l'occasion d'observer les fragilités du produit et de sa production, d'y remédier et d'y trouver des opportunités d'amélioration.

La diversification des fournisseurs de MPUP et des sites de production peut être intéressante pour réduire le risque de pénurie, réduire la durée du cycle d'approvisionnement et/ou augmenter les capacités de production (59,140,157). Un nouveau site de production peut être recherché pour remplacer un site existant problématique ou pour obtenir une deuxième source d'approvisionnement de MPUP et/ou de médicament. De même, il peut être recherché un nouveau lieu de stockage pour remplacer un site existant problématique ou pour

obtenir un deuxième lieu. L'objectif peut être de relocaliser la production et le stockage en France et/ou Europe pour : éviter les aléas de logistique, centraliser la chaîne du médicament et pour améliorer la communication.

Il peut être mis en place une **politique de réinvestissement** pour les fournisseurs, site de production et de stockage. Elle peut permettre l'amélioration matérielle (équipements, utilités) ou des méthodes de production et de contrôle pour réduire les déviations et arrêts de production. Ils peuvent permettre la qualification et validation de machines et lignes alternatives. Également, des aides peuvent être mises en place pour pallier les imprévus comme l'augmentation du prix du gaz (2).

Des contrôles peuvent être mis en place. Pour suivre les activités de la chaîne d'approvisionnement en temps réel et détecter des déviations de processus, des indicateurs qualité de structure, de processus, de performance et sentinelle peuvent être mis en place. Pour détecter des écarts aux BPF et BPDG et aux cahiers des charges, des audits peuvent être organisés. Le champ des audits peut aussi bien concerner les BPF et les BPDG qu'intégrer des champs précis sur la gestion des pénuries.

2.3.5. Réglementaire et économique

Une demande d'une procédure d'équivalence d'AMM pour l'étendre à d'autres pays peut permettre d'augmenter les capacités de production en cas d'arrêt de la production et de rendre disponible de nouvelles formes et/ou dosage sur le marché.

La modification de l'AMM peut être utile dans la réduction du risque de pénurie. La revue de l'AMM à l'occasion des transferts permet d'apporter plus de souplesse au procédé. Par exemple, pour ne pas restreindre une étape à l'utilisation d'une machine unique mais à plusieurs machines. Il peut permettre d'améliorer les processus de fabrication et de contrôles du produit. Des changements dans les locaux, les équipements, les procédures de nettoyage etc. peuvent être demandés. Une demande de l'extension de la durée de conservation peut être demandée (142). Dans certains cas, il peut être nécessaire de demander une revue accélérée de l'AMM pour éviter le retard de mise sur le marché du produit (19).

Une négociation du prix du médicament pour une majoration peut être demandée afin d'avoir une marge appropriée pour assurer la viabilité du produit (19). **La négociation** du prix du médicament est réalisée auprès du CEPS. Ainsi, en 2023, une augmentation temporaire de 10% des prix de l'amoxicilline a été accordée à Biogaran. Cette augmentation a pour objectif de produire davantage pour anticiper les pénuries hivernales (158).

Les industriels doivent également porter leur voix aux autorités concernant les nouvelles législations et comment elles peuvent les limiter. Elles doivent communiquer leur réalité sur le terrain. Ils peuvent demander d'augmenter le délai de mise en place des réglementations.

3. Plan de continuité des activités

3.1. Préparation

Le PCA a pour objectif de maintenir en période de pénurie l'approvisionnement en médicament sur le marché, mais également les activités de l'EPE. Le PCA est créé par la cellule de gestion des pénuries sur la base des observations du PGP ainsi que des retours d'expérience des anciennes pénuries. Il est essayé et ajusté au besoin.

La cellule de gestion des pénuries recense les activités normalement assurées par les services impliqués dans la gestion des pénuries. Elle hiérarchise ensuite les activités à maintenir en fonction :

- De la criticité de la pénurie ?
- De son caractère essentiel ou non : maintien de l'activité ou obligatoire ?
- Activité non essentielle : l'activité peut-elle être différée ou suspendue ?

Pour les activités essentielles, le nombre de personne minimum pour les assurer doit être définis par les chefs de service. Il doit également être défini pour chaque service : les mesures organisationnelles, les moyens matériels, les modalités de suppléance, les modalités transmission informations et de suivi des activités, les mesures de prévention (110).

3.2. Mise en place du système de veille

3.2.1. Fonctionnement général

La cellule de gestion des pénuries se charge du suivi des événements qui peuvent entraîner un risque pour la disponibilité du produit. Elle est assistée via la mise en place d'indicateurs, de réunion avec les acteurs de la chaîne du médicament et la récolte d'informations des parties externes (cf. Annexe 7). Les événements sont classifiés selon leurs impacts sur l'approvisionnement du médicament (cf. XIV et Approche processus).

Tableau XIV : Signaux de risque de pénurie et risques : définitions et délais de communication

	Risque moyen (141)	Risque faible
Définitions	Évènement menant à un stock disponible inférieur au stock de sécurité (2). (cf. Annexe 7).	Évènements ayant un impact sur la disponibilité du médicament sans mener à un stock physique disponible inférieur au stock de sécurité
Délais de communication à la cellule de gestion des pénuries	Dès prise de connaissance et au plus tard dans les 24h au pharmacien responsable de la cellule de gestion de pénurie (27)	Chaque semaine par courriel au pharmacien responsable de la cellule de gestion de pénurie (à moduler selon la criticité de la pénurie identifiée)

Les personnes qui signalent les événements pouvant impacter les pénuries le tracent dans un tableau. Elles y inscrivent :

- Date de signalisation d'un événement à risque pour l'approvisionnement
- Nom et service de la personne qui déclare
- Description du risque

Le tableau est transmis , par exemple dans un dossier partagé, au service qualité impliqué dans la cellule de gestion des pénuries. Le service qualité vient le compléter. Il va analyser l'état des stocks physiques et théoriques à la date de la signalisation, l'atteinte ou non du stock de sécurité et l'impact de l'évènement sur la disponibilité du médicament (pays, quantité). Il inscrit ces informations dans le tableau.

Si le service qualité constate que l'évènement comporte un risque. Il organise une réunion avec la cellule de gestion des pénuries. Il inscrit dans le tableau la date de la réunion et le résultat de l'évaluation de la pénurie. Enfin, quand il déclare sur Trustmed la pénurie, il renseigne le n° de référence Trustmed.

Le service qualité va investiguer l'évènement en recherchant des informations auprès des services et/ou partenaires concernés. Une réunion est ensuite organisée pour évaluer le risque de pénurie.

Ce tableau permet de conserver une trace écrite de toutes les pénuries détectées et sinon de chercher pourquoi elles n'ont pas toutes été détectées. Ainsi, le système de détection des pénuries peut être amélioré.

3.2.2. Suivi des stocks et de la demande

L'équipe d'approvisionnement se charge du suivi quotidien (27,56,61,62,157,159). :

- **Les commandes des fournisseurs et des clients** : seuils de commande, nombre d'unités commandées, fréquence etc.
- **Les besoins du marché.**
- **Le stock théorique** : du stock physique de médicament disponible chez le dépositaire prêt à être distribué au client et des quantités en commande et en attente de réception.
- **L'approvisionnement** : les prévisions et les retards d'approvisionnement des fournisseurs et des clients (possible via déviation).
- **Les commandes anormales** : par leur nombre, leur fréquence etc.
- **Le stock de sécurité** : fréquence de recours nombre d'unités utilisées, délai de reconstitution etc.
- **Seuil de contingentement.**

Il établit une méthode pour suivre quotidiennement l'évolution de la demande et du stock. Cette méthode est un élément particulièrement interrogé lors des inspections. Il surveille et trace au sein d'un document et/ou logiciel de suivi des stocks quotidiennement. Ces informations doivent pouvoir être transmises à tout moment à l'ANSM (2). A partir de l'historique des commandes, il va déterminer les tendances de commande des clients : quantité commandée fixe/variable, fréquence de réapprovisionnement, saisonnalité, nombre de commande, nombre de commande en urgence (159). Les retards de livraison doivent être enregistrés comme des déviations pour permettre de trouver l'origine du problème et de le résoudre.

A partir de ces données, il peut calculer différents seuils qu'il peut comparer au seuil de sécurité (cf. XV). Ces seuils sont à moduler en fonction de la criticité de la pénurie et des méthodes d'approvisionnement. La thèse de L. Moulin, propose par exemple, la mise en place d'un seuil d'action. Celui-ci est le niveau de stock défini

à partir duquel les dépannages d'urgence sont mis en œuvre et le recours à des alternatives thérapeutiques est proposé (146).

Les seuils des produits saisonniers sont adaptés pour chaque mois en fonction des variations du volume moyen des ventes mensuel. Cette méthode permet d'anticiper une hausse de la demande hors saison.

Tableau XV : Exemple de seuil de surveillance du stock

Seuils	Méthode de calcul
Seuil de sécurité	$VJ \times \text{Période de couverture déterminée par l'ANSM}$
Seuil d'alerte	$(VJ \times D) + \text{Seuil de Sécurité}$
Stock moyen	$\text{Stock moyen} = \text{Seuil de Sécurité} + \frac{VJ \times P}{2}$

Légende :

VJ : Volume moyen des ventes journalières calculé à partir du volume moyen des ventes mensuelles

Période de couverture déterminée par l'ANSM : varie entre 1 et 4 mois (en jour)

D : Délai moyen d'approvisionnement ou de livraison (en jour)

P : Périodicité ou calendrier de commande (en jour)

Une alerte survient lorsque le stock physique est inférieur aux seuils de surveillance et/ou n'est pas suffisant pour répondre à la demande. La première étape est de vérifier la véracité de l'alerte :

- Est-ce que le stock théorique est plus important que le stock physique ?
- Y-a-t-il des erreurs dans les commandes ?
- Est-ce que le seuil de commande, c'est-à-dire le nombre maximal de commande, est dépassé par un client ?

Si l'alerte est confirmée, il faut vérifier s'il n'existe pas un lot en attente et si oui est-ce que les délais pour qu'il soit disponible sont acceptables ou peuvent être réduits. Sinon, le dépositaire est contacté par le service d'approvisionnement pour livrer en urgence les usagers (27). A partir de cela, soit la situation est maîtrisée soit le reste du PCA doit être suivi.

3.2.3. Mise en place du centre d'appel

Le centre d'appel a pour rôle l'enregistrement et le traitement des appels et l'orientation vers les services concernés si besoin (27). Il est constitué d'un groupe de personne ou une personne est nommé, du service client ou du service d'accueil du laboratoire. Ce groupe est formé au préalable (cf. Formation).

Le PR s'occupe de l'organisation des appels de jour et de nuit du centre d'appel. Le service qualité peut faire appel à un prestataire pour les heures non ouvrées ou en cas de hausse des appels reçus. Le prestataire est géré par le service qualité. Les modalités de recours et de transmission des appels en cas de crise vers le prestataire sont prévues dans le contrat. Le prestataire remonte quotidiennement au service qualité les appels reçus. Si le prestataire n'est pas en mesure de répondre, il doit transférer les coordonnées de l'EPE. En cas de crise, un répondeur redirigeant vers le prestataire d'appel peut être mis en place (27).

Les personnes susceptibles de répondre aux appels peuvent répondre aux questions :

- Les plus courantes à propos des pénuries à l'aide d'une liste de questions/réponses rédigée et validée au préalable par la cellule de gestion des pénuries.
- Spécifiques à une pénurie, transmises au cas par cas par la cellule de gestion des pénuries (cf. Communication avec les usagers).
- S'il n'est pas en mesure de répondre aux questions, il transfère l'appel à la cellule de gestion des pénuries.
- Si l'appel est urgent, il le transmet au Pharmacien Responsable ou intérimaire (27).

Le numéro de téléphone du centre d'appel doit être disponible. Il peut être communiqué sur le site web de l'EPE, sur la notice du médicament ou bien donné par l'ANSM.

Les appels enregistrés sont archivés par le service d'information médicale et de pharmacovigilance (27). Le centre d'appel ainsi que ses procédures sont audités. La fréquence d'audit est déterminée à partir d'une analyse de risque. Des contrôles périodiques, du centre d'appel doivent être mis en place, notamment pour s'assurer de la permanence de jour comme de nuit. A partir des évaluations, des CAPA sont mis en place pour améliorer et/ou corriger.

3.3. Approche processus

La cartographie du processus de gestion des PGP est présentée ici (cf. Figure 9). Il s'appuie sur l'ICHQ9 et un guide de bonne pratique de l'EFPIA (160,161). Le PCA est piloté par le service qualité en relation avec la cellule de gestion des pénuries. Il est réévalué annuellement à l'aide des informations récoltées (cf. Annexe 7).

Communication : Une communication transparente est essentielle à chaque étape entre chaque acteur (cf. Communication). La fréquence des réunions est décidée par la cellule de gestion des pénuries selon la criticité de la pénurie (27). Avant chaque réunion de suivi de la crise, chaque service concerné doit chercher, préparer et présenter les nouvelles informations apprises. A l'issue de chaque réunion, un compte-rendu est rédigé et diffusé à tous les membres de la cellule de gestion des pénuries dans les 7 jours calendaires (27). Toute nouvelle information doit être transmise à l'ANSM. En fonction de la criticité du risque, la direction de l'EPE et/ou le titulaire d'AMM du médicament est prévenu (140).

Outils qualité : Ils doivent être utilisés à chaque étape (cf. Annexe 8).

- 1. Surveillance des signaux de pénurie et/ou risque de pénurie :** Les données entrantes sont émises via la veille des services concernés (cf. Annexe 7). L'ensemble des informations concernant un risque pour la disponibilité du médicament est enregistré et envoyé au service qualité. Le délai d'envoi est en fonction de la nature du signal (cf. Tableau XIV)
- 2. Évaluation du risque :** Le risque de pénurie est évalué par la cellule de gestion des pénuries dans les 7 jours ouvrés sur demande du PR. Chaque risque est évalué même si les probabilités de pénurie

paraissent faibles. L'attention doit être d'autant plus importante si l'évènement est nouveau et/ou inconnu (cf. Annexe 10).

- a. **Identification du danger** : La cellule de gestion des pénuries communique avec les partis internes et/ou externes qui ont signalé le risque et ceux concernés par le risque pour obtenir le plus d'informations possibles. Elle vérifie si le risque de pénurie est réel. Elle décrit l'évènement, sa cause et ses conséquences.
- b. **Analyse du risque** : A partir des informations récoltées et de l'AMDEC du PGP, elle évalue la criticité et les conséquences de l'évènement (140) (cf. Cartographie et analyse de risque du cycle de vie du médicament). Si la cause n'est pas identifiée, les causes probables doivent être listées.
- c. **Évaluation du risque** : A partir des deux étapes précédentes, elle conclue sur le risque de pénurie et sur la nécessité d'informer l'ANSM :
 - **Absence de risque : Retour à l'étape 1** de surveillance (160).
 - **Risque présent** : Passage à l'étape 3.

3. **Déclaration de la pénurie/du risque de pénurie sur Trustmed**: Le PR valide les informations avant signalement à l'ANSM (27). Dès qu'un risque de rupture est identifié, indépendamment de l'état du stock de sécurité actuel et de la criticité du risque, le PR ou la personne déléguée doit réaliser la déclaration sur Trustmed dans un délai de 48h après information (27). L'ensemble des informations récoltées aux étapes précédentes doit être déclaré sur Trustmed (cf. Annexe 12) (141).

4. Contrôle du risque

- a. **Réduction du risque** : L'objectif est de réduire la criticité de la pénurie à un niveau acceptable. Les actions mises en place ont pour but de réduire la sévérité ou la durée de la pénurie. Elles sont mises en place en accord avec l'ANSM. Elles sont choisies selon la criticité de la pénurie (cf. Approche risque : caractériser la pénurie pour déterminer au mieux les actions).
- b. **Acceptation du risque** : Après la mise en place des actions, la situation est réévaluée. En effet, les actions mises en place peuvent être insuffisantes ou entraîner de nouveaux risques. Le risque peut être jugé :
 - **Acceptable : Passage à l'étape 5**
 - **Non acceptable : Retour à l'étape 2**

5. **Résultats** : Les résultats sont communiqués aux services internes et à l'ANSM, ainsi que si besoin aux parties externes concernés.

6. **Revue de l'évènement / du risque** : Les résultats obtenus sont examinés en réunion avec les services et partis concernés. **La situation est jugée acceptable ou non**, et des actions sont mises en place (cf.).

Tableau XVI : Décision risque acceptable ou non

Conclusion	Acceptable	Non acceptable
Définition	Retour du produit chez le dépositaire. Absence de déviation ouverte impactant l'approvisionnement. Approvisionnement stabilisé. Stock physique supérieur au stock de sécurité.	Aucun des critères rencontrés pour le risque acceptable. Aggravation du risque.
Actions	Information à l'ANSM pour clôture de l'évènement Mises en place d'actions post-crise : Fin du contingentement Communication du retour à la normale des partis intéressés	Information à l'ANSM pour mise en place de nouvelles actions.
Etape suivante	Etape 7	Etape 4

7. Clôture de la pénurie sur Trustmed: Dès la clôture de la rupture par l'ANSM. Une réunion de retour d'expérience peut être organisée pour :

- Discuter des points positifs de gestion de la crise,
- Discuter des difficultés rencontrées : peuvent être approfondies à l'aide de la méthode des 5 pourquoi.
- Trouver des pistes d'amélioration du PCA et/ou du PGP

Ces éléments sont enregistrés et seront utilisés pour améliorer le PGP et le PCA.

8. Correction du PCA / PGP à partir du retour d'expérience des pénuries.

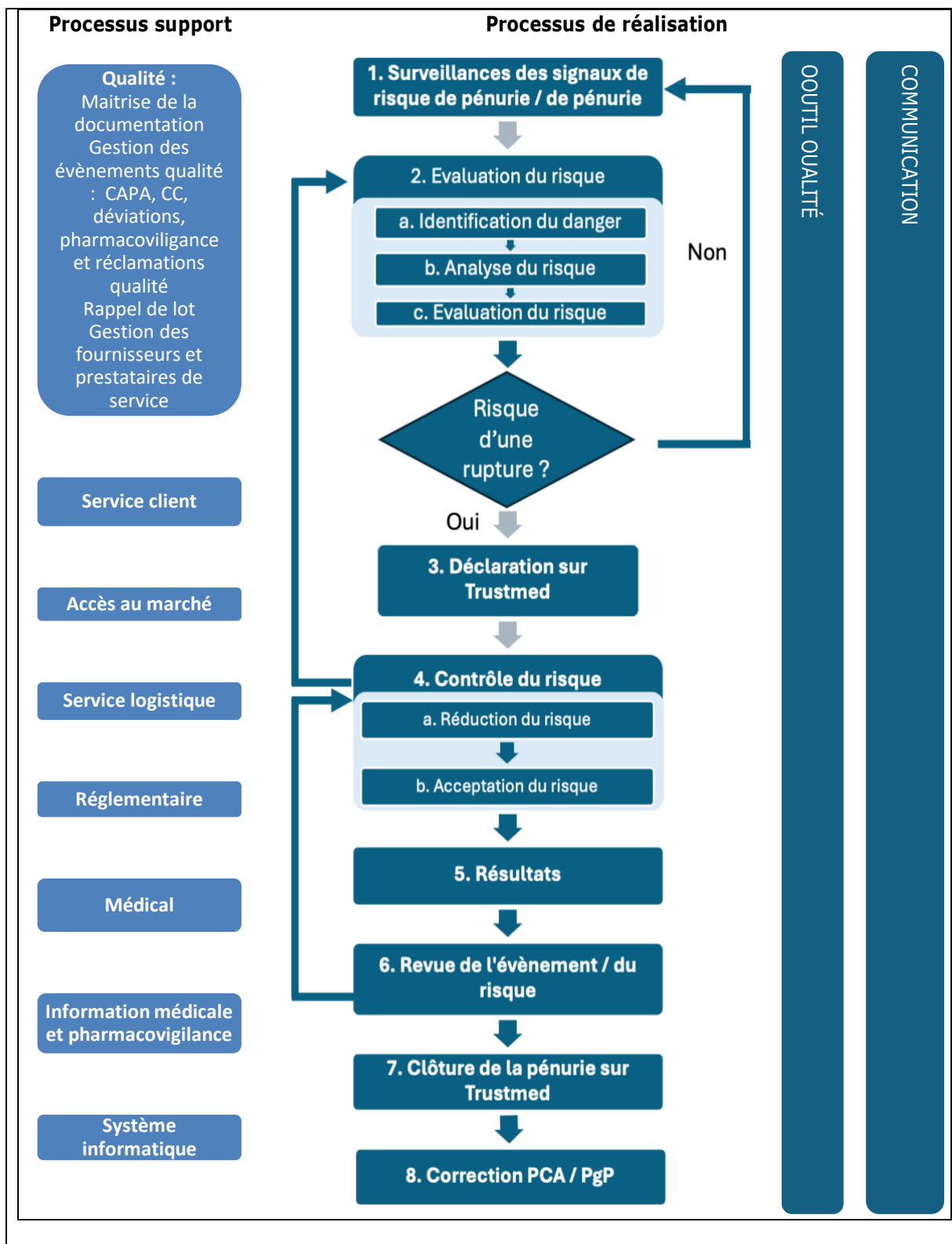


Figure 9 : Processus du PCA en cas de pénurie (160,161)

3.4. Approche risque : caractériser la pénurie pour déterminer au mieux les actions

La pénurie doit être évaluée en fonction de son impact sur les patients évalués dans le PGP ainsi que la durée estimée de la pénurie.

La gravité liée à la durée de la pénurie varie selon les médicaments. En effet, une indisponibilité de 24h pour les médicaments utilisés lors de situations menaçant la vie du patient est critique (162). La durée de la pénurie permet également d'estimer le temps de mobilisation des ressources internes et externes et d'évaluer les actions à mettre en place.

La gravité de la pénurie peut être évaluée selon des critères établis par l'autorité britannique, la National Health Service (NHS) (163) (cf. XVII). Le risque le plus élevé est choisi pour la gestion. Les réponses potentielles sont cumulatives.

Tableau XVII : Cotation de la pénurie et actions à mettre en place en fonction : du PGP, de la durée potentielle de la pénurie et des alternatives disponibles (163)

Cotation	Caractéristiques	Réponses potentielles
Faible	<p>Risque faible d'impact pour le patient d'une pénurie du médicament : la ou les spécialités représente une part de marché faible.</p> <p>D'autres fournisseurs ont la capacité de répondre à la demande et combler le déficit. Il est peu probable que l'approvisionnement soit perturbé.</p> <p>Problèmes d'approvisionnement avec une courte durée attendue (jusqu'à un mois) et pour lesquels des contrôles d'approvisionnement temporaires sont censés gérer les stocks disponibles.</p>	<p>Déclaration de rupture à l'EM ou les EM concernés et l'EMA si procédure centralisée.</p> <p>Activités commerciales continuent comme d'habitude.</p> <p>Contingement qualitatif et/ou quantitatif.</p> <p>Restriction ou modification du circuit de distribution.</p>
Moyen	<p>Risque moyen d'impact pour le patient d'une pénurie du médicament.</p> <p>Alternatives thérapeutiques disponibles en quantité suffisante pour combler le déficit avec : un risque faible sur la clinique et la sécurité du patient et une intervention des professionnels de santé limité.</p> <p>Problèmes d'approvisionnement avec une durée attendue plus longue, pouvant mener à un stock physique inférieur au stock de sécurité.</p>	<p>Report vers des alternatives avec si besoin communication d'informations complémentaires.</p> <p>Remobilisation de stocks disponibles de la spécialité concernée, destinée initialement à un autre marché (mise à disposition ou importation).</p> <p>Importation d'alternatives.</p> <p>Utilisation du mécanisme de solidarité de l'EMA.</p> <p>Recours au prestataire pour le centre d'appel.</p>
Élevé	<p>Risque élevé d'impact pour le patient d'une pénurie du médicament.</p> <p>Alternatives thérapeutiques indisponibles en quantité suffisantes, inexistantes ou inadaptés : Risque élevé pour la clinique et la sécurité du patient en cas de changement, une intervention importante des professionnels de santé.</p> <p>Problèmes d'approvisionnement pouvant mener à un stock physique à 0.</p>	<p>Demande d'examen de mesures réglementaires exceptionnelles (ex : extension de la date de péremption du produit).</p> <p>Augmentation des capacités de production (engagement de plus de personnel etc..).</p>

La pénurie est dite critique si elle persiste après l'épuisement de toutes les mesures précédentes, qu'il n'existe aucune alternative viable et qu'elle est susceptible d'avoir un impact sur la vie des patients. **Dans ce cas c'est au gouvernement de mettre d'autres mesures en place, comme pendant la pandémie de la COVID- 19** (162).

3.5. Communication

3.5.1. Communication interne

La communication est un facteur clef dans la gestion des pénuries. Le service qualité en relation avec les autres services de la cellule de gestion des pénuries, mettent en place un système de veille en établissant les signaux de risque de pénurie et les indicateurs qualité ainsi que les documents supports pour le recueil de ces signaux de pénurie.

Les services de la cellule de gestion des pénuries communiquent au service qualité, dès connaissance, les informations (56,140) :

- A compléter sur Trustmed, connues d'avance, pour les mettre à jour régulièrement et être prêt à les utiliser en cas de déclaration.
- Toute information susceptible de concerner une atteinte à la disponibilité du médicament pour évaluation.

L'EPE doit faire comprendre au titulaire d'AMM les particularités françaises de gestion des pénuries. Un contact doit être nommé chez le titulaire de l'AMM en cas de pénurie et communiqué à l'EPE. L'EPE doit prévenir le titulaire d'AMM dès prise de connaissance d'un signal de risque de pénurie. Ce risque est communiqué par courriel à la cellule de gestion des pénuries ainsi qu'aux services concernés. Selon l'urgence de la situation, la communication se fera par courriel ou par l'organisation d'une réunion.

3.5.2. Communication avec les fournisseurs

La communication avec les fournisseurs, les transporteurs et les établissements de stockage du médicament est essentielle pour trouver les causes d'une rupture et mettre en place des actions de réduction du risque. Le service logistique et/ou qualité communiquent avec les parties prenantes pour connaître les retards impactant l'approvisionnement et chercher la cause d'une tension d'approvisionnement (cf. Annexe 8 et Annexe 10). Ils leur demandent quels sont les stocks disponibles et quel est le délai estimé de retour à la normale. Ainsi l'EPE pourra trouver avec eux, une solution pour réduire le risque et/ou l'impact de la pénurie.

Selon les fragilités identifiées de l'acteur, doivent être définis (56):

- **Les délais et moyens de communication des informations.**
- **La nature des informations à communiquer selon :** la criticité, l'impact sur la qualité et la sécurité du produit, l'impact sur la disponibilité du produit (ex : événements qualité critiques, écarts d'audit et d'inspection).
- **Définition des seuils d'alertes pour le stock physique.**

- **Communication des stocks disponibles** : en MPUP, matériaux critiques, articles de conditionnement, PSF, PF.
- **Définition du retard et garanties en cas de retard** : flexibilités, délai de réapprovisionnement etc.

Ainsi, lorsque le risque pour l'approvisionnement est élevé, des réunions hebdomadaires peuvent être mises en place pour évaluer régulièrement la situation.

3.5.3. Déclarations aux autorités de santé

Un interlocuteur du service qualité et/ou réglementaire est nommé pour communiquer avec les autorités de santé (140). En cas d'évènement entraînant un risque pour la disponibilité du produit, l'EPE signale le risque à l'ANSM. Selon la criticité de la rupture, la communication avec l'ANSM se fait via Trustmed (cf. Annexe 12), par téléphone, par l'organisation d'une réunion, etc. (86). L'EPE communique à l'ANSM (56,63,86) :

- Les documents et les informations extraites du : PGP, PCA , mesures et contrôles mis en place pour limiter le risque de pénurie et/ou la pénurie, les notifications Trustmed.
- Les informations disponibles sur le risque de pénurie/ la pénurie.
- Les informations disponibles sur le stock physique et théorique.
- La ou les origines de la pénurie connue ou anticipée (interne ou externe).
- La méthode d'investigation pour trouver l'origine de la pénurie.
- Date de début de la pénurie.
- Durée estimée de la pénurie / de retour à la normale.
- Impact estimé sur le marché.
- Médicaments alternatifs non affecté par le problème d'approvisionnement.
- Pays impactés par la pénurie non EU/EEA pays.
- Solutions envisagées pour limiter le risque de pénurie et si certaines impliquent l'ANSM.

Si la procédure d'AMM est centralisée, l'EPE signale également à l'EMA. En cas de retard de la notification, l'EPE justifie le retard (140). De même, si le risque de pénurie et/ou de pénurie affecte plusieurs pays, l'EPE rédige un rationnel pour expliquer pourquoi il a communiqué avec un pays en priorité, les raisons peuvent être :

- Le stock physique pour le marché X est moins important que pour le marché Y.
- Un stock est en attente de libération pour le marché Y.
- Raisons de santé publique (épidémie, campagne de vaccination etc.) (140).

Une fois la déclaration réalisée, les échanges d'informations sur les ruptures avec l'ANSM sont réalisés via la messagerie de Trustmed (4). Les actions à mettre en place sont discutées avec l'ANSM. **Elles ne sont mises en place qu'après son accord.** L'EPE et l'ANSM constituent des outils de communication des niveaux de stock (86).

3.5.4. Communication avec les usagers

L'EPE communique avec ses usagers (grossiste-répartiteur, officine, groupe d'achat hospitalier, sociétés savantes, associations de patients etc.) régulièrement sur l'état de leurs stocks respectifs en fonction de l'impact de la pénurie sur le patient. Les moyens de communication et les informations à communiquer sont adaptées selon les besoins des usagers (cf. XVIII).

Un signalement de rupture peut être émis automatiquement si au moins 5% des pharmacies équipées du DP-rupture rencontrent une rupture d'approvisionnement sur une période de 72H. Le signalement de rupture peut également être réalisé par les PUI manuellement (164). Cette notification est transmise à l'ANSM et à l'EPE concernée. L'EPE peut créer une alerte ou répondre directement à une alerte sur la plateforme DP-rupture (2).

En cas de risque de pénurie et ou de pénurie, après accord avec l'ANSM, l'EPE indique à ses clients le stock disponible. Cette information est importante pour éviter des signalements de pénurie non nécessaire. Par exemple, si le grossiste-répartiteur indique qu'un médicament est en rupture de stock alors que non, les pharmaciens risquent de faire des signalements injustifiés à l'EPE (56).

Tableau XVIII : Moyens de communication et informations pour les usagers

Moyens de communication	Informations pouvant être communiquées
<ul style="list-style-type: none">- Un communiqué de presse,- Un courriel,- Une lettre d'information,- Des publications sur Vidal,- Une publication sur le site de l'ANSM,- Une communication sur le logiciel d'aide à la prescription,- Via le centre d'appel d'urgence,- Via le DP-Rupture.	<ul style="list-style-type: none">- Le médicament affecté et ses indications,- Rappel de bon usage du médicament,- L'origine de la pénurie,- Les actions pour limiter pénurie et leur responsable,- La date attendue de retour à la normale,- Un rappel pour informer l'ensemble du personnel concerné de la pénurie.

Si de la promotion est réalisée pour ce médicament, elle doit être arrêtée. En discussion avec l'ANSM et l'EPE, des mesures de gestion du stock sont mises en place (cf. Gestion du stock).

Ces moyens de communication peuvent être rédigés à l'avance, si possible, par le service qualité. Ils sont validés par le PR, par les services d'information médicale et de pharmacovigilance, de marketing ainsi que la direction. La diffusion est gérée par le service qualité (27). A la fin de la pénurie, l'EPE communique avec ses clients du retour à la normale des stocks. Des rappels sur le bon usage du médicament peuvent être faits.

3.6. Gestion du stock

3.6.1. Contingentement et restrictions des circuits de distribution

Pour prévenir la survenue d'un risque de pénurie, des mesures de mitigation ou d'atténuation peuvent être mise en place (165). Ces mesures peuvent être appliquées si la pénurie est suffisamment anticipée, après discussion avec l'ANSM. Il doit pour cela exister des alternatives disponibles sur le marché.

Lorsque le risque de rupture survient, des mesures d'urgence comme le contingentement quantitatif ou qualitatif peuvent être mises en place. Elles permettent de limiter l'usage du médicament (86,143,165) :

- **Le contingentement quantitatif limite les quantités distribuées** « pour permettre une répartition proportionnée des stocks disponible entre les acteurs ». L'EPE transmet les informations à l'ANSM du niveau de stock. Le contingentement est mis en place à condition que des alternatives soient disponibles sur le marché.
- **Le contingentement qualitatif, priorise et/ou restreint la distribution** à certaines populations de patients ou à certaines indications après consultation des associations de patients et des représentants des professionnels de santé ».

Les circuits de distribution peuvent également être modifiés ou restreints. Par exemple, la vente directe aux officines peut être arrêtée et la distribution ne peut se faire qu'au travers des grossistes-répartiteurs. Ces derniers s'assurent de la distribution équitable sur le territoire des médicaments. En présence d'autres alternatives hospitalières, la distribution dans les hôpitaux peut temporairement cesser (86). Les laboratoires peuvent également proposer de dépanner en urgence les officines (Cf.). Il met, par exemple, à disposition pour cela un formulaire de dépannage en urgence.

Tableau XIX : Exemple de formulaire de dépannage – extrait de la thèse de S. Masse

FORMULAIRE DE DEMANDE DE DEPANNAGE A compléter et envoyer au Laboratoire ✓ Par mail, à l'adresse suivante:	
Nom du produit, dosage:	
Nombre de boîtes:	
Nom de la pharmacie:	
Adresse de la pharmacie:	
Numéro de téléphone:	
Horaires d'ouverture:	
Nom du Pharmacien titulaire:	
Numéro RPPS du Pharmacien titulaire:	
Signature du Pharmacien:	

Dépannage de maximum : boîtes panachées avec un montant HT minimum de euros HT destiné aux patients sans autre alternative, déjà sous traitement.

3.6.2. Utilisation et importation d'autres alternatives

L'EPE discute avec l'ANSM des disponibilités d'alternatives sur le marché français. Si l'alternative n'est pas exploitée par l'EPE, le PR contacte le laboratoire concerné (27). En priorité, les clients sont orientés vers d'autres alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché français contenant le même PA avec un dosage identique ou différent ou vers d'autres PA (143).

En l'absence d'alternative disponible sur le marché français, plusieurs mesures peuvent être utilisées. L'EPE peut :

- Orienter vers une autre spécialité disponible en France.
- **Mettre à disposition un stock de dépannage** : localisé en France et initialement destiné à un autre marché que le marché français (86).
- **Importer des alternatives identiques ou similaires** après délivrance d'une autorisation par l'ANSM (86,143). Le service qualité réalise sa demande d'importation en s'appuyant notamment sur l'Annexe 21 des BPF et le Guide autorisation d'importation (32,166).

S'il n'y a pas ou peu d'alternative disponible sur le marché, le service qualité peut faire une demande de **fiche Rupture de Stock (RS)**. Cette fiche sera rédigée par l'ANSM, vérifiée par le service qualité et publiée dans la newsletter de l'ANSM et sur son site internet (27).

3.6.3. Demande de flexibilité réglementaire aux autorités

Pour mettre à disposition plus rapidement une spécialité sur le marché français, il peut être demandé à l'ANSM une flexibilité réglementaire. Elle est définie comme une «Dérégulation ponctuelle à la réglementation du médicament autorisé par l'ANSM » (86).

Elle peut permettre de changer ou modifier le conditionnement d'une alternative initialement destinée à un marché étranger comme : changer le conditionnement externe, coller une nouvelle étiquette, ajouter la notice... Elle peut également concerner la sérialisation ou l'extension de la durée de conservation (86).

L'EPE peut réaliser une demande auprès de l'ANSM pour autoriser une exception sur les articles de conditionnement et l'importation de produit non autorisé en France (86).

Dans les situations exceptionnelles d'urgence de santé publique et uniquement si les autres mesures sont insuffisantes, l'ANSM peut discuter auprès de l'Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG) de la mise en œuvre de changement exceptionnel (dit Exceptional Change Management Process ou ECMP) (58). Ainsi, des changements nécessitant que des ajustements mineurs peuvent être mis en place plus tôt pour répondre rapidement à la pénurie. Il peut s'agir par exemple, d'un changement de fournisseur de PA. Ces changements doivent être enregistrés comme des déviations. Les dépôts d'AMM, les qualifications et les validations impactées devront être réalisés sans délai.

4. Évaluation du PGP et du PCA

4.1. Organisation de l'évaluation

L'évaluation du PGP et du PCA est réalisé *a minima* annuellement par le service qualité en s'appuyant sur les informations collectées dans l'année (cf. Annexe 7). Elle peut être réalisée à l'occasion de la revue qualité annuelle.

4.2. Évaluation de la chaîne de production et de transport

L'ISPE propose des indicateurs des sites de production et de contrôle de MPUP, de produits semi-finis et finis. Ces indicateurs se concentrent sur la performance de la qualité et de la production (les taux d'acceptation des lots, le taux d'efficacité des CAPA, *right first time*, fiabilité et disponibilité des équipements, temps moyen des pannes etc.) les événements qualité (déviations, CAPA, OOS, réclamations, rappels de lot) (140).

Pour l'évaluation des transporteurs, des dépositaires et des espaces de stockage, peuvent être suivis : le nombre de retard par MPUP, la durée des retards, les excursions de température, leur implication dans une pénurie ou son aggravation, le nombre d'événements qualités (déviations : pas d'étiquette sur la boîte de transport, écarts d'audits et inspections etc.). Les CAPA et les CC peuvent être évalués selon le respect du délai de réalisation et de son efficacité pour réduire le risque de pénurie (118).

4.3. Indicateurs pour une EPE

Pour une EPE qui ne réalise que des actions d'exploitation, une liste non exhaustive d'indicateurs pour l'évaluation des PGP et du PCA et le suivi de différents objectifs sont présentés (cf. Tableau XXI). Chaque indicateur doit être évalué par rapport à un seuil prédéterminé en fonction de la situation actuelle du produit et de la criticité de la pénurie.

Décrire et comprendre les pénuries : permet d'appréhender la situation globale des pénuries pour chaque produit. La détermination de la répartition des différentes causes de pénurie permet de hiérarchiser les actions à mettre en place pour réduire le nombre de pénurie. Une méthode de hiérarchisation est le diagramme de Pareto. Les parts de chaque cause de pénurie sont ordonnées de façon à établir les 20% des causes provoquant 80% des pénuries. En traitant les 20% des causes, 80% des pénuries peuvent être traités. Pour chaque cause un CAPA au moins doit être mis en place.

Détecter le plus tôt possible la pénurie : pour cela il faut comprendre si l'on est capable de détecter toutes les pénuries et qui les détecte. A partir d'un seuil prédéterminé de détection :

- **Taux de pénuries détectées < Taux d'acceptation :** La détection des pénuries est insuffisante, il faut comprendre pourquoi : manque de moyens de surveillance, manque de moyens de communication avec les partenaires.

- **Taux de pénuries détectées > Taux d'acceptation :** Première hypothèse : la détection a eu lieu suffisamment tôt pour mettre en place des actions pour qu'il n'y ait pas de pénurie. Seconde hypothèse : il y a un phénomène de sur-déclarations. Dans ce cas il faut affiner les critères de détection des pénuries ou reformer le personnel.

L'évaluation des signaux et seuils d'alerte est essentiel. Il est nécessaire de s'assurer qu'ils soient adaptés pour permettre : de prévenir au plus tôt une pénurie et éviter le recours au stock de sécurité. Si le seuil d'alerte est atteint très régulièrement, il est nécessaire de l'augmenter. **Le suivi du stock de sécurité** est important pour s'assurer qu'il corresponde aux besoins. Le stock de sécurité peut être ainsi augmenté ou diminué en fonction du retour d'expérience. Si le recours au stock de sécurité est récurrent, cela peut signifier que la détection des pénuries et/ou les actions de prévention et/ou de gestion sont insuffisantes.

Déclarer à l'ANSM le plus tôt possible et remonter toutes nouvelles informations : De même, il faut revoir qui détecte et est-ce que la personne qui détecte est à l'origine de la pénurie. L'objectif est de réduire le temps d'investigation de l'origine de la pénurie pour trouver des actions correctrices le plus tôt possible. De plus, l'évaluation des signaux et seuils d'alerte est essentiel. Il est nécessaire de s'assurer qu'ils soient adaptés pour permettre : de prévenir au plus tôt une pénurie et éviter le recours au stock de sécurité. Si le seuil d'alerte est atteint très régulièrement, il est nécessaire de l'augmenter.

L'évaluation des délais de déclaration des pénuries à l'ANSM. Le taux de déclarations hors délai doit être inférieur au seuil d'acceptation, sinon : il faut revoir l'organisation de la communication interne et externe, ainsi que les signaux de pénurie. Il vaut mieux sur détecter et sur déclarer pour prendre en charge au plus tôt les pénuries.

Le suivi des actions de prévention et de gestion des pénuries est important pour s'assurer que les moyens utilisés soient efficaces. Si une mesure n'est pas utilisée ou inefficace, elle doit être revue pour être améliorée ou remplacée. En particulier, le recours au stock de sécurité doit être suivi : la fréquence, les quantités utilisées, le délai de reconstitution du stock. En effet, il est important de s'assurer que le stock de sécurité corresponde aux besoins. Le stock de sécurité peut être ainsi augmenté ou diminué en fonction du retour d'expérience. Si le recours au stock de sécurité est récurrent, cela peut signifier que la détection des pénuries et/ou les actions de prévention et/ou de gestion sont insuffisantes.

Pour l'évaluation du PGP et du PCA, la thèse de A. Kpeglo propose la mise en place d'un tableau pour suivre le taux de consultation des documents par pénurie. Le tableau sert également à améliorer le PGP et le PCA en proposant des pistes d'amélioration (cf. XX). Ce tableau est revu pour le retour d'expérience de la pénurie et annuellement.

Tableau XX : En-tête tableau de suivi des consultations du PGP / PCA

Utilisateur	Date de consultation du PGP	de	Date de déclaration de la pénurie	de	Document consulté (PGP/PCA)	Numéro Trustmed de la pénurie	Nom de la spécialité concernée	Raison(s) de la consultation	Élément(s) utile(s)	Élément(s) manquant(s) / piste d'amélioration
-------------	-----------------------------	----	-----------------------------------	----	-----------------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------------------------	---------------------	---

L'évaluation des CAPA et des CC se concentre sur : leur réalisation dans les délais et leur efficacité pour réduire les risques de pénurie. Il faut s'assurer que pour chaque cause de pénurie, un CAPA ou un CC soit mis en place. Si les CAPA/CC ne sont pas réalisés dans les délais, il faut comprendre pourquoi :

- Est-ce que la cause du problème n'est pas celle identifiée dans le CAPA/CC ?
- Est-ce que la mise en place du CAPA/CC a créé des nouveaux risques ?
- Est-ce que le temps de mise en place du CAPA/CC a été sous-estimé ?
- Est-ce qu'il y a eu du retard dans la mise en place du CAPA/CC ?

Si nécessaire, une nouvelle investigation doit être réalisée pour analyser les causes du problèmes et/ou les risques. La PDA propose également un exemple de registre des risques de pénurie. Celui-ci permet de décrire et suivre la gestion des risques. Il prend en compte les actions prévues pour contrôler le risque. Les risques sont côtés avant et après réalisation de l'action de contrôle (142).

Le suivi et l'évaluation des retards à chaque étape est essentiel. Le temps d'approvisionnement du médicament doit être comparé au temps théorique. Il permet d'orienter l'enquête pour découvrir et résoudre la cause du retard.

Ces indicateurs peuvent être déclinés en mensuel, trimestriel, semestriel selon les besoins. L'ISPE propose une grille d'évaluation du PCA et du PGP (140) .

Tableau XXI : Indicateurs qualité sur une période d'un an en lien avec les objectifs du PGP/PCA

Objectifs	Indicateurs
Décrire et comprendre les pénuries	Taux de pénurie par produit.
	Durée moyenne des pénuries par produit.
	Taux de pénurie à criticité faible/moyen/élevé/critique par produit.
	Répartition des différentes causes de pénurie par produit : calcul de la part de chaque cause dans les pénuries (%).
Détecter le plus tôt possible la pénurie	Taux de pénuries détectées (%) : Nombre de pénurie détectée et déclarée / nombre de pénurie totale déclarée
	Taux de signaux de pénurie détectés (%) : Nombre de signaux de pénuries détectés / Nombre de pénurie déclarée.
	Répartition des taux de déclarations des signaux de pénurie par acteur de la chaîne du médicament (%) : Nombre de signal de pénurie émanant de l'acteur / nombre de signal de pénurie total : <ul style="list-style-type: none"> - Par l'EPE - Par fournisseur - Par client - Par l'ANSM
	Taux de pénuries déclarées lorsque le stock physique de la spécialité est inférieur au seuil d'alerte (%) :
	Nombre de pénuries déclarées avec un stock physique inférieur au seuil d'alerte / Nombre total de pénuries déclarées
Déclarer à l'ANSM le plus tôt possible et remonter toutes nouvelles informations	Taux de déclaration hors délai à l'ANSM d'une pénurie : Nombre de déclaration hors délai de la pénurie à l'ANSM / Nombre de déclaration totale.
	Nombre de jours moyens pour faire remonter une nouvelle information à l'ANSM.
Suivi des actions de prévention et de gestion des pénuries	Répartition des différentes mesures utilisées pour répondre aux risques de pénurie par produit : calcul de la part de chaque mesure dans la gestion des risques de pénuries (%).
	Répartition des différentes mesures utilisées pour répondre aux pénuries par produit : calcul de la part de chaque mesure dans la gestion des pénuries (%).
	Taux de mesures efficaces pour répondre aux risques de pénurie par produit :
	Nombre de mesures efficaces pour répondre aux risques de pénurie / Nombre de mesures pour répondre aux risques de pénurie
	Taux de mesures efficaces pour répondre aux pénuries par produit : Nombre de mesures efficaces pour répondre aux pénuries / Nombre de mesures pour répondre aux pénuries
Évaluation du PGP et PCA	Taux utilisation PGP : Nombre de consultations du PGP par pénurie.
	Taux utilisation PCA: Nombre de consultations du PGP par pénurie.
Mettre en place des CAPA/CC pour limiter les risques des pénuries et/ou les pénuries	Nombre de CAPA/CC mis en place pour une cause de pénurie.
	Taux de retard de mise en place des CAPA / CC : nombre de CAPA/CC en retard sur le nombre de CAPA/CC total.
	Taux de CAPA/CC effectif (118) : nombre de CAPA/CC évalué comme efficace (par récurrences de la défaillance que le CAPA/CC devait résoudre ni de survenue de résultats inattendus) sur l'ensemble de tous les CAPA avec une efficacité vérifiée sur la période reportée.
Éviter et réduire les retards	Nombre de retard moyen par produit et par étape de la chaîne d'approvisionnement du médicament
	Durée moyenne des retards par produit et par étape de la chaîne d'approvisionnement du médicament.
	Temps d'approvisionnement moyen / temps d'approvisionnement normalement calculé.

5. Difficultés rencontrées dans l'établissement du PGP

5.1. Prédire et détecter les pénuries

5.1.1. La gestion des stocks et la prédiction des consommations

Le calcul des consommations prévisionnelles et du niveau du stock de sécurité à partir de la moyenne des 12 mois précédents n'est pas toujours applicable. En effet, la demande peut parfois augmenter au-delà des consommations moyennes de l'année précédente. De plus, la demande peut fluctuer de manière exceptionnelle selon les années et ne pas être représentative des consommations de l'année précédente comme pour l'amoxicilline (cf. Partie 3). Les prévisions des consommations doivent être réalisées sur l'ensemble des années précédentes en prenant compte de la situation sanitaire (2). De même, la gestion des commandes ne peut pas être changée sans prendre en compte les coûts de commande et de stockage (159).

Une utilisation plus répandue de l'intelligence artificielle (IA) permettrait de gagner en précision en traitant des plus grandes bases de données (167). La thèse de N. Audonnet avance plusieurs applications à l'IA. Pour la gestion du stock et la prédiction de la demande, l'IA pourrait permettre d'intégrer d'autres paramètres comme : la période de l'année, le contexte épidémique, les caractéristiques de la population, le prix des MPUP. L'étude du contexte épidémique géopolitique et climatique pourrait permettre d'anticiper une interruption d'approvisionnement. L'IA peut être utilisée dans d'autres contextes pour optimiser les ressources disponibles et gagner en temps. À titre d'exemple, l'IA pourrait être employée afin de mettre en marche ou de désactiver le système de régulation de la température des véhicules de transport de médicaments, en fonction des conditions météorologiques, dans le but de diminuer les dépenses et l'utilisation d'énergie (110).

Bien que de nombreux logiciels existent pour déclarer les ruptures, leur interopérabilité reste limitée (Trackstock, Trustmed, DP-rupture, maPUI, Hospistock). Les médecins ne sont au courant des pénuries que quand elles arrivent (25). Les grossistes-répartiteurs n'ont pas accès pour l'instant au DP-rupture (168).

5.1.2. L'obtention d'information de la chaîne de fabrication

Les EPE sont le plus souvent que des organisateurs de ventes et n'ont pas les ressources nécessaires pour avoir une vue d'ensemble de la chaîne d'approvisionnement (169). L'obtention d'informations en temps réel est d'autant plus compliquée selon la complexité de la chaîne d'approvisionnement. Par exemple, les EPE ne sont pas toujours au courant immédiatement de la fermeture à la suite d'une inspection d'un site de fabrication de PA.

Le pouvoir de négociation de l'EPE avec les acteurs de la chaîne d'approvisionnement est restreint.

L'EMA recommande notamment la mise en place de plan de prévention des pénuries spécifiques pour les fabricants et les grossistes-répartiteurs (56). Cependant cette mesure n'est que peu mise en place, et il est difficile pour les EPE d'en demander la mise en place. La revue du contrat qualité avec les fabricants peut être intéressante mais est en pratique difficile à mettre en place.

Selon la taille du titulaire d'AMM il est préférable de privilégier le travail avec des petits façonniers plus aptes de répondre à leur demande que des gros, mais cela n'est pas toujours possible. La réalisation d'audit pour détecter des difficultés en amont est difficile à mettre en place en raison du nombre de fournisseurs.

5.1.3. Une absence de visibilité de l'état du marché

L'EPE a une visibilité limitée voire nulle sur la chaîne d'approvisionnement après la vente aux clients (142). L'EPE vend auprès des grossistes-répartiteurs qui s'assurent de la distribution locale. L'EPE n'a donc de visibilité que sur le stock vendu au grossiste. Cependant, la plateforme DP-rupture n'est pas utilisée par les grossistes-répartiteurs. De plus, il est difficile pour les EPE d'identifier les shorts liners et il n'a pas connaissance des stocks vendus à l'étranger. Ils peuvent uniquement être identifiés en cas de volume de commande anormale ou s'il reçoit une notification d'importation parallèle. L'EPE peut alors prévenir l'ANSM.

En raison du secret professionnel et du droit à la concurrence, l'EPE n'a pas de visibilité sur le stock disponible de ses concurrents. Sans l'ANSM il n'est pas possible de savoir si les produits concurrents sont en pénurie. Les industriels souhaiteraient obtenir plus d'informations sur les difficultés d'approvisionnement de leurs concurrents pour y pallier plus facilement. Ces informations pourraient être partagées notamment via la plateforme Connexin (4).

5.2. La difficulté de mettre en place le PGP

La recherche d'alternative thérapeutique peut s'avérer difficile. En France, près de 41% des médicaments essentiels sont distribués par un seul laboratoire, et 10% par deux laboratoires. Plus de 80% des médicaments essentiels ne sont disponibles que dans une forme galénique (170). Ce problème est d'autant plus important pour les médicaments de niches, comme les médicaments orphelins, dont les volumes disponibles sur le marché sont très restreints (27).

De plus, le choix de l'alternative se base sur d'autres critères que la classe ATC comme : la marge thérapeutique, la bioéquivalence, la pharmacocinétique. La forme du PA (sel, ester etc.) peut avoir une influence sur la sécurité ou l'efficacité (27). Ainsi, bien que la phénytoïne sodique et la phénytoïne appartiennent à la même classe ATC leurs profils pharmacocinétique est différent. Le remplacement de l'un par l'autre peut entraîner des crises d'épilepsie (22). L'implication des associations de professionnels de santé et des patients est essentielle dans le choix des alternatives.

En cas d'indisponibilité d'alternatives sur le marché français, il peut être également difficile pour l'EPE qui exploite uniquement en France d'avoir accès aux informations sur le stock des marchés hors France. De plus, le mécanisme de solidarité européenne reste peu sollicité pour l'instant.

5.3. Un manque de moyen des EPE

L'EPE non titulaire de l'AMM n'a pas le même pouvoir de décision. L'EPE non titulaire de l'AMM, selon ses responsabilités désignées dans le contrat avec le titulaire d'AMM a un pouvoir d'action et un accès restreint aux informations sur le MITM (27). De plus, l'EPE peut faire face à des difficultés pour faire comprendre à un titulaire de l'AMM étranger les spécificités des MITM.

Ses moyens **matériels et humains moins importants limitant sa capacité de gestion des pénuries.** L'élévation du système qualité nécessite des ressources financières et humaines importantes. La maturité du système qualité n'est pas récompensé par les autorités de santé (171). La durée de la crise est parfois inconnue et sa gestion constitue un défi tout en assurant la poursuite des autres activités.

L'absence d'harmonisation entre les différents pays complexifie la gestion des pénuries. Les modalités de déclaration, les informations demandées et le suivi varient en fonction des autorités compétentes.

Les stocks de contingentement sont difficiles à déterminer en amont. Ils permettent de limiter la vente et donc de décaler la date effective de la rupture sans pour autant permettre une augmentation du stock disponible.

Conclusion

Dans une première partie, un état des lieux de la situation des pénuries en France a été réalisé. Le nombre de pénurie déclaré a été multiplié par 5 en l'espace de 10 ans. Ces pénuries touchent tous les médicaments utilisés quotidiennement. Elles mettent en péril l'accès au soin et la qualité des traitements et impactent l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament. Enfin, elles nécessitent pour tous la mobilisation de temps, de ressources humaines, matérielles et financières.

Dans une seconde partie, une étude comparative de la législation européenne avec la législation française a mis en lumière l'absence d'harmonisation des définitions des pénuries et des médicaments. Ces hétérogénéités mettent en difficulté les industriels dans l'interprétation des textes. De plus, les mesures de gestion des pénuries varient entre les EM. En France, les EPE sont soumises à des exigences supplémentaires du fait de leur statut, d'autant plus si elles exploitent des MITM. L'ANSM a relevé lors des inspections de nombreux écarts dans la gestion des pénuries, et en particulier, sur la mise en place du PGP.

Dans une troisième partie, les causes des pénuries ont été explorées. Les pénuries de médicaments sont un problème mondial, conséquences de la mondialisation. Les chaînes d'approvisionnement du médicament sont fragmentées et complexes, rendant toute perturbation susceptible de provoquer une pénurie. De plus, les exigences accrues en termes de fabrication et de qualité se sont complexifiées et ont allongées la durée de production du médicament. Ce problème est exacerbé par le manque d'investissement dans la modernisation des processus. En effet, la réglementation peut freiner, voir entraîner l'arrêt d'approvisionnement du médicament sur le marché. En cas de pénurie, il est difficile de produire en urgence un médicament en raison de la réglementation et de l'organisation de la production. Enfin, la méthode de distribution et le prix du médicament ont un impact sur la disponibilité du produit sur le marché.

Dans une dernière partie, une méthodologie pour élaborer le PGP et le PCA a été proposée afin de répondre aux attentes de l'ANSM. Cette démarche s'inscrit dans l'amélioration continue des systèmes de qualité et nécessite une approche holistique. L'implication de la direction est cruciale pour fournir les moyens nécessaires à la réalisation du PGP et du PCA. De bonnes relations partenariales sont essentielles avec tous les acteurs de la production et du stockage du médicament pour favoriser une communication transparente et anticiper les pénuries. Plusieurs outils ont été proposés pour permettre de décrire, d'analyser et de quantifier les risques de pénurie. Cependant, des limites dans la réalisation du PGP ont été identifiées. Ainsi, le manque de visibilité sur le marché rend difficile la prévision de la consommation de médicament. En raison du statut particulier de l'EPE, ses moyens sont limités pour l'obtention d'information sur la chaîne d'approvisionnement et la mise en place d'actions de prévention et de gestion des pénuries. Enfin, la mise en place de contingentements a montré ses limites et la recherche d'alternatives, notamment à l'étranger, peut être difficile.

En conclusion, le PGP est un outil indispensable pour la gestion des pénuries, évoluant en fonction des risques. L'annonce de la publication de la liste des MITM amène de nombreuses questions. Notamment sur la capacité des EPE à contredire la décision de l'ANSM en cas de nomination d'un MITM.

L'EMA envisage de rendre obligatoire la mise en place de Shortage Management Plan (SMP) et de Shortage Prevention Plan (SPP) pour tous les titulaires d'AMM et pour tous les médicaments. Seulement, pour chaque EM varient : les réglementations, les marchés, ainsi que les besoins des patients. De plus, les informations sont difficiles à transmettre. Dans ce contexte, il serait intéressant de se demander : **Comment un titulaire d'AMM pourrait mettre en place un SPP et coordonner un SMP à l'échelle européenne ?**

Bibliographie

1. Légifrance [En ligne]. Article L5111-4 - Code de la santé publique [cité le 9 avr 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/
2. de la Provôté S, Cohen L. Rapport sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française [En ligne]. France: Sénat de la République Française; 4 juill 2023 [cité le 4 janv 2024] p. 429. Rapport no 828. Disponible: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
3. Commission Européenne. Remédier aux pénuries de médicaments dans l'UE [En ligne]. Belgique: Commission Européenne; 24 oct 2023 [cité le 18 juin 2024] p. 22. Rapport no COM/2023/672 final/2. Disponible: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023DC0672R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023DC0672R(01))
4. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 17 janvier 2024 [En ligne]. France: ANSM; 17 janv 2024 [cité le 12 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/17/20240417-cr-gt5-penuries-17-01-2024.pdf>
5. Belgodère L, Emmerich J, Albin N, et al. Prevention and management of health products shortages by the French national agency (ANSM), 10 years of experience. Front Public Health. 2023;11:1293110. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1293110. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10690943/>
6. ANSM. Data ANSM [En ligne]. Risques de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur - Statistiques globales [cité le 31 déc 2023]. Disponible: <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>
7. Gallay A-L, Gasperi L. Baromètre des droits des personnes malades 2023 [En ligne]. France: France Assos Santé; 27 mars 2023 [cité le 4 juin 2024] p. 42. Disponible: <https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2023/03/BVA-pour-France-Assos-Sante-Barometre-des-droits-des-personnes-malades-2023-Rapport-National.pdf>
8. Le Borgne B. Franceinfo [En ligne]. 9 sept 2021. Les pénuries de médicaments ont pris de l'ampleur en France : on vous explique pourquoi en cinq graphiques [cité le 23 août 2022]. Disponible: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/infographies-penuries-de-medicaments-un-phenomene-qui-prend-de-l-ampleur-decrypte-en-cinq-graphiques_4762875.html
9. Biot J. Rapport au Premier Ministre - Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels [En ligne]. France: Ministère des solidarités et de la santé; 18 juin 2020 [cité le 9 juin 2022] p. 72. Disponible: <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>
10. LEEM. Pénuries de médicaments : comment les réduire ? 4 juin 2021 p. 44. Disponible : <https://www.leem.org/sites/default/files/questionpdf/le-medicament-secteur-strategique.pdf>
11. Sautreau Y. Pénurie de médicaments en France: état des lieux, causes et législation [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Clermont-Ferrand; 2019 [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966828/document>
12. Assemblée nationale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale n°1682 - 16e législature. [En ligne]. 1682 27 sept 2023. Disponible : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1682_projet-loi

13. France Assos Santé [En ligne]. 19 nov 2020. Stocks de sécurité des médicaments : l'Europe n'est pas un obstacle [cité le 15 nov 2022]. Disponible: <https://www.france-assos-sante.org/actualite/stocks-de-securite-des-medicaments-leurope-nest-pas-un-obstacle/>
14. EFPIA. Podcast: Fighting the fakes - what's industry's role? [En ligne]. [cité le 10 juin 2022]. (Welcome to 19 conversations). 16 min. Disponible : <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/podcast-fighting-the-fakes-whats-industrys-role/>
15. Europol [En ligne]. 14 déc 2021. 544 arrests and €63 million of fake pharmaceuticals and illegal doping substances seized [cité le 14 juill 2022]. Disponible: <https://www.europol.europa.eu/media-press/newsroom/news/544-arrests-and-€63-million-of-fake-pharmaceuticals-and-illegal-doping-substances-seized>
16. AESGP, EAHP, EAEPC, et al. Joint Supply Chain Actors Statement on Information and Medicinal Products Shortages [En ligne]. 2019 [cité le 11 juin 2022] p. 20. Disponible: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/170201E-Supply-chain-Statement-on-Information-on-Med-Short.pdf>
17. Daudigny Y, Decool J-P. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins [En ligne]. Sénat de la République Française; 27 sept 2018 [cité le p. 297. Rapport no 737. Disponible: <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>
18. Moll N. EFPIA [En ligne]. 15 janv 2020. Medicines shortages – from assumptions to evidence to action [cité le 10 juin 2022]. Disponible: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/medicines-shortages-from-assumptions-to-evidence-to-action/>
19. Shukar S, Zahoor F, Hayat K, et al. Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. *Front Pharmacol*. 2021;12:18. DOI: doi: 10.3389/fphar.2021.693426 . Disponible : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.693426>
20. ANSM [En ligne]. 4 juill 2024. Actualité - La liste des « never events » est actualisée [cité le 14 juill 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>
21. La ligue contre le cancer. Pénurie de médicaments : Finissons-en ! [En ligne]. 25 août 2021 [cité le 18 oct 2022] p. 24. Disponible: http://www3.ligue-cancer.net/docs/LCC_BDPenuries_WEB.pdf
22. Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvilllemin A, et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;89(3):9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15550> . Disponible : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15550>
23. Coronavirus : fait-on face à une pénurie de médicaments ? [En ligne]. Le téléphone sonne Paris: France Inter; 2020 [cité le 14 avr 2022]. 36 min. Disponible : <https://www.franceinter.fr/emissions/le-telephone-sonne/le-telephone-sonne-25-avril-2020-0>
24. Que faire face aux pénuries de médicaments ? [En ligne]. Le téléphone sonne Paris; 2019 [cité le 28 avr 2022]. 35 min. Disponible : <https://www.franceinter.fr/emissions/le-telephone-sonne/le-telephone-sonne-04-octobre-2019>
25. Adam E. Pénurie en amoxicilline: des enjeux politiques, médicoéconomiques et réglementaires [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Montpellier; 2023 [cité le 13 juill 2024]. Disponible: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04523217v1/file/2023_ADAM%20Emma.pdf

26. LEEM. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem. [En ligne]. 2019. Disponible : <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
27. Macicior M. L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France: enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants [Thèse d'exercice: Pharmacie en ligne]. Université de Bordeaux; 2016 [cité le 14 juill 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346831/document>
28. Hulot T, Borel T, Gerbeau-Anglade P, et al. Conférence de presse, 11 mai 2023 - « Tensions d'approvisionnement et pénuries de médicaments ». [En ligne]. 2023 [cité le 3 janv 2024]. Disponible : <https://www.leem.org/index.php/media/le-replay-conference-de-presse-11-mai-2023-tensions-d-approvisionnement-et-penuries-de-0>
29. Le Port B. Rupture d'approvisionnement des médicaments en France : Etat des lieux et mesures de prévention et de réduction du risque [En ligne]. École nationale d'administration; août 2021 [cité le 21 juin 2022] p. 70. (Collection GESTION DES RISQUES). Rapport no PR ENA GR-2021-02. Disponible: <https://www.ena.fr/La-recherche-a-l-ENA/Publications/Collection-Les-papiers-derecherche-de-l-ENA>
30. HMA. Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues [En ligne]. HMA; 4 juill 2019 [cité le 4 juill 2022] p. 15. Rapport no EMA/632473/2018. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guidance-communication-public-medicines-availability-issues_en.pdf
31. De Jongh T, Becker D, Boulestreau M, et al. Future-proofing pharmaceutical legislation — study on medicine shortages [En ligne]. Commission Européenne; 2022 [cité le 20 juin 2022] p. 284. Disponible: <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/1f8185d5-5325-11ec-91ac-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-245338952>
32. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 22 janvier 2021 [En ligne]. France: ANSM; 22 janv 2021 [cité le 15 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/20/20210122-cr-ci-medicaments-penuries-gt5.pdf>
33. Légifrance [En ligne]. Article R5124-49-1 - Code de la santé publique [cité le 17 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/2016-07-23
34. Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use [En ligne]. Royaume-Uni: EMA; 17 mars 2016 [cité le 17 juin 2022] p. 3. Rapport no EMA/24304/2016. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products_en.pdf
35. EMA, HMA, Commission Européenne. Union list of critical medicines - version 1 [En ligne]. 6 déc 2023 [cité le 31 déc 2023] p. 1. Rapport no EMA/528805/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/union-list-critical-medicines-version-1_en.xlsx
36. EMA [En ligne]. Availability of critical medicines [cité le 31 déc 2023]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-and-availability-issues/availability-critical-medicines#ema-inpage-item-64278>
37. Cabut S, Santi P. Le Monde.fr [En ligne]. 8 juill 2019. Pénurie de médicaments : Agnès Buzyn dévoile les pistes du gouvernement [cité le 24 août 2022]. Disponible: https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/07/08/agnes-buzyn-devoile-les-pistes-du-gouvernement-pour-lutter-contre-la-penurie-de-medicaments_5486908_3224.html

38. LEEM [En ligne]. 22 févr 2024. Feuille de route Pénuries de médicaments 2024-2027 [cité le 2 avr 2024]. Disponible: <https://www.leem.org/presse/reaction-du-leem-feuille-de-route-penuries-de-medicaments-2024-2027>
39. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 06 juillet 2023 [En ligne]. France: ANSM; 6 juill 2023 [cité le 12 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/10/27/20230706-cr-ci-medicaments-penuries.pdf>
40. [En ligne]. Liste française de médicaments essentiels : non argumentée et établie sans méthode rigoureuse [cité le 3 janv 2024]. Disponible: <https://www.prescrire.org/fr/203/3120/67300/0/PositionDetails.aspx>
41. SFPT [En ligne]. 20 juin 2023. Position de la SFPT sur la liste des médicaments essentiels publiée par le Ministère de la Santé [cité le 3 janv 2024]. Disponible: <https://sfpt-fr.org/avis-de-la-sfpt/positions-de-la-sfpt/1844-position-de-la-sfpt-sur-la-liste-des-m%C3%A9dicaments-essentiels-publi%C3%A9-par-le-minist%C3%A8re-de-la-sant%C3%A9>
42. Académie nationale de Pharmacie. Liste française de médicaments « dits essentiels » : la méthode en question. [En ligne]. 2023 [cité le 3 janv 2024]. Disponible : https://www.acadpharm.org/dos_public/COM._MED._ESSENTIELS_2023.06.28_VF.PDF
43. Albaladejo P, Creton M, Honoré S, et al. Liste des médicaments essentiels : Présentation de la méthodologie et mise à jour juin 2024 de la liste. [En ligne]. 2024 [cité le 24 juill 2024]. Disponible : https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2024/07/Presentation-7-juin-2024-Liste-medicaments-essentiels_v2.pdf
44. Dubois P, Majewska G, Reig V. Drug Shortages: Empirical Evidence from France [En ligne]. Toulouse: Toulouse School of Economics; 2023 [cité le 7 juin 2024]. Rapport no 1417. Disponible: https://www.tse-fr.eu/sites/default/files/TSE/documents/doc/wp/2023/wp_tse_1417.pdf
45. Parlement Européen. Pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent [En ligne]. Parlement Européen; 17 sept 2020 [cité le 24 sept 2022] p. 31. Rapport no P9_TA(2020)0228. Disponible: europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0228_FR.pdf
46. EMA. EMA [En ligne]. 22 juill 2022. Global regulators call for international collaboration to integrate real-world evidence into regulatory decision-making [cité le 16 oct 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-call-international-collaboration-integrate-real-world-evidence-regulatory-decision>
47. HMA [En ligne]. Heads of Medicines Agencies: HMA/EMA Joint Task Force on Availability of authorised medicines for human and veterinary use (TF AAM) [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/hma/ema-joint-task-force-on-availability-of-authorised-medicines-for-human-and-veterinary-use-tf-aam.html>
48. EMA [En ligne]. 25 févr 2022. Crisis preparedness and management [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-and-management>
49. EMA. EMA [En ligne]. 11 avr 2022. Emergency Task Force (ETF) [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/emergency-task-force-etf>
50. EMA. EMA [En ligne]. 11 avr 2022. Medicines Shortages Single Point of Contact (SPOC) Working Party [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/medicines-shortages-single-point-contact-spoc-working-party>

51. EMA. Mandate, objectives and rules of procedure for the Medicines Shortages SPOC Working Party [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 11 mai 2022 [cité le 16 oct 2022] p. 7. Rapport no EMA/26157/2022. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicine-shortages-single-point-contact-spoc-working-party-mandate-objectives-and-rules-procedure_en.pdf
52. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement Européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux. [En ligne]. OJ L 25 janv 2022 p. 37. Disponible : <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/123/oj/eng>
53. EMA. EMA [En ligne]. 11 avr 2022. Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG) [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-management/executive-steering-group-shortages-safety-medicinal-products>
54. EMA. EMA [En ligne]. 8 juill 2022. Further measures to identify and address medicine shortages during public health emergencies adopted [cité le 31 oct 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/further-measures-identify-address-medicine-shortages-during-public-health-emergencies-adopted>
55. EMA. Moving together towards better prevention of medicine shortages in the EU [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 2023 [cité le 14 juin 2024] p. 22. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-moving-together-towards-better-prevention-medicine-shortages-eu_en.pdf
56. EMA. Good practices for industry for the prevention of human medicinal product shortages [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 28 févr 2023 [cité le 14 févr 2023] p. 14. Rapport no EMA/760980/2022. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practices-industry-prevention-human-medicinal-product-shortages_en.pdf
57. EMA. Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 2020 [cité le 14 juin 2024] p. 21. Rapport no EMA/478309/2017 Rev. 5. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/practical-guidance-procedures-related-brexit-medicinal-products-human-and-veterinary-use-within-framework-centralised-procedure_en.pdf
58. MSSG Toolkit on recommendations on tackling shortages of medicinal products [En ligne]. EMA; 6 oct 2023 [cité le 31 déc 2023] p. 15. Rapport no EMA/899955/2022. Disponible: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/mssg_toolkit_on_recommendations_on_tackling_shortages_of_medicinal_products_en.pdf
59. MSSG. MSSG recommendations to strengthen supply chains of critical medicinal products [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 19 avr 2024 [cité le 1 juin 2024] p. 5. Rapport no EMA/44164/2024. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mssg-recommendations-strengthen-supply-chains-critical-medicinal-products_en.pdf
60. Recommendations of the Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products on the availability of a subset of antibiotics [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 14 juill 2024 [cité le 7 juin 2024] p. 2. Rapport no EMA/312229/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/recommendations-executive-steering-group-shortages-and-safety-medicinal-products-availability-subset-antibiotics_en.pdf

61. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA) [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 1 juill 2019 [cité le 20 juin 2022] p. 11. Rapport no EMA/674304/2018. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf
62. EMA. Medicine shortage prevention plan - template [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 2024 [cité le 18 juin 2024] p. 1. Rapport no EMA/549304/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicine-shortage-prevention-plan-template_en.pdf
63. EMA. Medicine shortage mitigation plan - template [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 2024 [cité le 18 juin 2024] p. 5. Rapport no EMA/549303/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicine-shortage-mitigation-plan-template_en.pdf
64. EMA [En ligne]. 24 nov 2023. EMA takes further steps to address critical shortages of medicines in the EU [cité le 31 déc 2023]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-takes-further-steps-address-critical-shortages-medicines-eu>
65. MSSG Solidarity Mechanism [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 6 oct 2023 [cité le 31 déc 2023]. Rapport no EMA/323316/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mssg-solidarity-mechanism_en.pdf
66. ANSM [En ligne]. 25 juin 2024. Actualité - Fortes tensions d'approvisionnement en méthotrexate injectable (1g et 5g) : des alternatives pour pallier la rupture [cité le 28 juin 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/fortes-tensions-dapprovisionnement-en-methotrexate-injectable-1g-et-5g-des-alternatives-pour-pallier-la-rupture>
67. Eurlex [En ligne]. 8 juin 2011. Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés [cité le 24 août 2022]. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0062>
68. Fillion M. La responsabilité du pharmacien responsable au sein de l'entreprise pharmaceutique: état des lieux en 2013 et impact des évolutions réglementaires [Thèse d'exercice: Pharmacie en ligne]. Université de Metz; 2013 [cité le 28 juin 2022]. Disponible: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj4wKyEpdr4AhWS0oUKHaRMASgQFnoECACQAQ&url=https%3A%2F%2Fhal.univ-lorraine.fr%2Fhal-01732643%2Fdocument&usg=AOvVaw36zg6gRg7TC02A-9CU68F6>
69. Robin B, Gevrenova Y, Sturla V. Inside EU Life Sciences [En ligne]. 2 mai 2023. EU Pharma Legislation Review Series: Supply Security and Shortages Control [cité le 18 juin 2024]. Disponible: <https://www.insideeulifesciences.com/2023/05/02/eu-pharma-legislation-review-series-supply-security-and-shortages-control/>
70. EMA. EMA [En ligne]. 17 sept 2018. Shortages catalogue [cité le 4 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/shortages-catalogue>
71. Vogler S. Tackling medicine shortages during and after the COVID-19 pandemic: Compilation of governmental policy measures and developments in 38 countries. Health Policy. 2024;143:16. DOI: 10.1016/j.healthpol.2024.105030 . Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016885102400040X>

72. Meeting Summary - Medicine Shortages SPOC Working Party - 22 January 2024 [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 2024 [cité le 7 juin 2024] p. 5. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/meeting-summary-medicine-shortages-spoc-working-party-22-january-2024_en.pdf
73. EU Pharmaceutical Reform: Addressing shortages of medicines and ensure security of supply [En ligne]. Commission Européenne; 28 févr 2024 [cité le 18 juin 2024] p. 3. Disponible: https://health.ec.europa.eu/document/download/a7791296-df3b-4fc3-8f45-cafd2ccb6be3_en?filename=factsheet_shortage-management_en.pdf
74. CHESSMEN [En ligne]. CHESSMEN [cité le 7 juin 2024]. Disponible: <https://www.ja-chessmen.eu>
75. Commission Européenne. Remédier aux pénuries de médicaments dans l'UE aujourd'hui, demain et après-demain [En ligne]. Office des publications de l'Union européenne; 6 nov 2023 [cité le 2 avr 2024] p. 2. Disponible: <https://data.europa.eu/doi/10.2792/770199>
76. Commission Européenne [En ligne]. Réforme de la législation pharmaceutique de l'UE [cité le 2 avr 2024]. Disponible: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/reform-eu-pharmaceutical-legislation_fr
77. Ferreira J. Monitoring and mitigating shortages of medicines and devices [En ligne]. 4 avr 2022 [cité le 1 nov 2022] p. 18. Disponible: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/presentation/session_1_-_monitoring_and_mitigating_shortages_of_medicines_and_devices_en.pdf
78. Avis du Comité économique et social européen sur le thème «Sécuriser l'approvisionnement de l'Europe en médicaments: envisager une loi sur les médicaments critiques» (avis exploratoire à la demande de la présidence belge) [En ligne]. Belgique: Union Européenne; 5 mars 2024 [cité le 2 avr 2024] p. 6. Rapport no C/2024/1568. Disponible: <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/f7e0c0f9-da98-11ee-b9d9-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-313013448>
79. Légifrance [En ligne]. Article R5124-2 - Code de la santé publique [cité le 9 avr 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/
80. Renaud G, Waysbaum V. Bilan et perspectives de la Direction de l'inspection de l'ANSM - Journée de la Qualité Pharmaceutique. Rennes; 2024.
81. Légifrance [En ligne]. Article R5124-47 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856780/
82. AxeRegel. Axeregel [En ligne]. AxeRegel regulatory and pharmaceutical affairs consulting services [cité le 31 juill 2022]. Disponible: <https://www.axeregel.com/>
83. Sasorith C. Pharmablue [En ligne]. PharmaBlue | Partner Exploitant for Innovative Pharma Companies [cité le 31 juill 2022]. Disponible: <https://pharma-blue.com/>
84. Légifrance [En ligne]. 27 juill 2016. 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 [cité le 30 oct 2022]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>
85. Groupe de travail «Pénuries de médicaments» (GT5). Compte-rendu de la séance du 05 avril 2024 [En ligne]. France: ANSM; 5 avr 2024 [cité le 12 mai 2024] p. 3. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/05/03/20240405-cr-ci-gt5.pdf>
86. Richard M, Yahiya A. Thème 1: Disponibilité des médicaments - Atelier exploitant: Situation de risque de rupture. Rennes; 2024.

87. Légifrance [En ligne]. Article R5124-59-1 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026429002
88. ANSM. Rapport d'activité 2021 [En ligne]. ANSM; 5 oct 2021 [cité le 15 nov 2022] p. 184. Disponible: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/286766.pdf>
89. ANSM. [En ligne]. 23 juin 2021. Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM [cité le 20 juin 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>
90. Légifrance [En ligne]. Article L5121-29 - Code de la santé publique [cité le 23 août 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397723
91. Légifrance [En ligne]. Article R5124-48-1 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308954
92. [En ligne]. 7 mars 2022. Informations relatives au décret n° 2021-349 du 30/03/2021 - ANSM [cité le 17 oct 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/page/informations-relatives-au-decret-ndeg-2021-349-du-30-03-2021>
93. ANSM. [En ligne]. 25 oct 2023. Médicaments dont le stock minimal de sécurité doit être de 4 mois [cité le 9 avr 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois>
94. ANSM. [En ligne]. Médicaments dont le stock minimal de sécurité peut être inférieur à 2 mois Disponible: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-peut-etre-inferieur-a-2-mois>
95. Légifrance [En ligne]. 30 mars 2021. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national - Code de la santé publique [cité le 20 juin 2022]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277>
96. PLFSS 2024 : un « nouveau pacte » avec les industriels - actualités. [En ligne]. Pharmaceutiques 2023 [cité le 25 févr 2024]. Disponible : <https://pharmaceutiques.com/actualites/politique-de-sante/plfss-2024-un-pacte-avec-les-industriels/>
97. Légifrance [En ligne]. Article R5125-46-1 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926299
98. Légifrance [En ligne]. Article R5126-7-1 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926304/2016-07-23
99. Légifrance [En ligne]. Article L5121-31 - Code de la santé publique [cité le 9 avr 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728?init=true&page=1&query=Article+L+5121-31&searchField=ALL&tab_selection=all
100. Légifrance [En ligne]. Article R5124-49-5 - Code de la santé publique [cité le 30 oct 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308971
101. Cour des comptes. La sécurité des approvisionnements en produits de santé [En ligne]. France; 2022 [cité le 14 juill 2024] p. 26. Disponible: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2022-02/20220216-RPA-06-securite-approvisionnement-produits-sante.pdf>

102. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 15 février 2023 [En ligne]. France: ANSM; 15 févr 2023 [cité le 12 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/04/20/20230215-cr-rdd.pdf>
103. Légifrance [En ligne]. Article L5423-9 - Code de la santé publique [cité le 27 juin 2022]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039779787
104. UFC-Que Choisir [En ligne]. 9 nov 2020. Devant la responsabilité criante des laboratoires, les pouvoirs publics doivent sortir de leur complaisance [cité le 25 sept 2022]. Disponible: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-penuries-de-medicaments-devant-la-responsabilite-criante-des-laboratoires-les-pouvoirs-publics-doivent-sortir-de-leur-complaisance-n84943/>
105. ANSM. [En ligne]. 8 août 2022. Actualité - Ruptures de stock de médicaments : l'ANSM actualise ses lignes directrices relatives aux sanctions financières [cité le 7 sept 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/ruptures-de-stock-de-medicaments-lansm-actualise-ses-lignes-directrices-relatives-aux-sanctions-financieres>
106. La revue pharma [En ligne]. 27 juill 2023. Pénurie d'amoxicilline : trois labos sanctionnés pour ne pas avoir constitué de stock de sécurité [cité le 14 juill 2024]. Disponible: <https://www.revuepharma.fr/2023/07/penurie-damoxicilline-trois-labos-sanctionnes-pour-ne-pas-avoir-constitue-de-stock-de-securite/#:~:text=Le%2022%20mai%2C%20c'est,amoxicilline%2C%20rappelle%20l'A NSM.>
107. de Mazancourt T, Picard R, Giorgi D. Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé [En ligne]. Conseil général de l'économie, de l'industrie, de l'énergie et des technologies; IGAS; déc 2021 [cité le 7 nov 2022] p. 155. Rapport no N°2021/07/CGE/SG/MA et N°2021-058R. Disponible: <https://igas.gouv.fr/IMG/pdf/2021-058r-rapport-d.pdf>
108. Bilan économique - Edition 2023 [En ligne]. LEEM; 13 févr 2024 [cité le 25 févr 2024] p. 140. Disponible: [https://www.leem.org/publication/bilan-economique-2022-2023-des-entreprises-du-medicament#:~:text=Bilan%20%C3%A9conomique%202022%2D2023%20des%20entreprises%20du%20m%C3%A9dicament%20%2D%20F%C3%A9vrier,\(nouvel%20onglet\)](https://www.leem.org/publication/bilan-economique-2022-2023-des-entreprises-du-medicament#:~:text=Bilan%20%C3%A9conomique%202022%2D2023%20des%20entreprises%20du%20m%C3%A9dicament%20%2D%20F%C3%A9vrier,(nouvel%20onglet))
109. PÉNURIES : Pétrole, Gaz, Blé, Moutarde...et maintenant les Médicaments??? [En ligne]. Politique de santé 2022 [cité le 23 juin 2022]. Disponible : <https://politiquedesante.fr/penuries-petrole-gaz-ble-moutarde-et-maintenant-les-medicaments/>
110. Audonnet N. Distribution pharmaceutique des médicaments prioritaires et produits de santé en période Covid : évolutions, perspectives [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Marseille; 2024 [cité le 14 juill 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04532314v1/file/THESE%20-%20Nathan%20Audonnet.pdf>
111. Pénuries de médicaments : Thomas Borel était l'invité de l'émission « 28 minutes » sur Arte. [En ligne]. Arte; 2022 [cité le 3 janv 2024]. 23 min. Disponible : <https://www.leem.org/index.php/presse/penuries-de-medicaments-thomas-borel-etait-l-invite-de-l-emission-28-minutes-sur-arte>
112. Table ronde : Maîtrise de l'Approvisionnement et des Ressources depuis la Covid [En ligne]. 2023 [cité le 6 avr 2023]. 02:17:46 min. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=TZ67RQa7ITO>

113. LEEM. Tensions et ruptures d'approvisionnement Les propositions des entreprises du médicament pour préserver l'accès des Français aux médicaments. [En ligne]. 2023 [cité le 31 déc 2023]. Disponible : https://www.leem.org/sites/default/files/2023-05/DP%20ruptures%2011-05-2023_0.pdf
114. Académie nationale de pharmacie. « Matières premières pharmaceutiques, [En ligne]. ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE; 20 avr 2011 [cité le 23 juin 2022] p. 17. Disponible: https://www.acadpharm.org/dos_public/CR_sEance_thEmatique_20.04.2011_VF.pdf
115. On n'arrête pas l'éco Avec Thierry Hulot, président du Leem, PDG de Merck France. [En ligne]. On n'arrête pas l'éco Paris: France Inter; 2023 [cité le 3 janv 2024]. Vidéo: 09:41 min. Disponible : https://youtu.be/IPbqoB2m6_4
116. Hulot T, Borel T, Gerbeau-Anglade P, et al. Conférence de presse - « Tensions d'approvisionnement et pénuries de médicaments » [En ligne]. 2023 [cité le 3 janv 2023]. Disponible: <https://www.leem.org/index.php/media/le-replay-conference-de-presse-11-mai-2023-tensions-d-approvisionnement-et-penuries-de-0>
117. Sanofi. [En ligne]. Créer des vaccins au service de la santé publique [cité le 3 mars 2024]. Disponible: <https://www.sanofi.com/fr/votre-sante/vaccins/production>
118. ISPE. ISPE Drug Shortages Prevention Plan [En ligne]. Etats-Unis: ISPE; 2014 [cité le 7 juin 2024] p. 102. Disponible: <https://ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/drug-shortages-prevention-plan.pdf>
119. Académie nationale de Pharmacie. Indisponibilité des médicaments [En ligne]. juin 2018 [cité le 20 juin 2022] p. 101. Disponible: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf
120. Commission Européenne. CASE AT.40394 – Aspen [En ligne]. Belgique: European Commission; 2021 [cité le 15 juin 2024] p. 55. Rapport no C(2021) 724. Disponible: https://ec.europa.eu/competition/antitrust/cases/dec_docs/40394/40394_5350_5.pdf
121. Pescay L. Vers une généralisation des pénuries de médicaments: quels enjeux et obligations pour les acteurs? [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Marseille; 2021 [cité le 15 juin 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472051v1/document>
122. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. 13 mai 2016. Autorisation d'AMM retirée [cité le 16 janv 2023]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-retee>
123. ANSM [En ligne]. 7 juin 2024. Actualité - Synapse Labs : la Commission européenne impose la suspension des autorisations de mise sur le marché de certains médicaments [cité le 8 juin 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/synapse-labs-la-commission-europeenne-impose-la-suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-de-certains-medicaments>
124. ANSM [En ligne]. 2 janv 2024. Abrogation de certaines autorisations de mise sur le marché de génériques de Tecfidera [cité le 12 févr 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/abrogation-de-certaines-autorisations-de-mise-sur-le-marche-de-generiques-de-tecfidera>
125. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) [En ligne]. ANSM; 6 mai 2019 [cité le 15 avr 2024] p. 404. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200918-guide-bpf-mai-2019-4.pdf>

126. ECFG, IPEC EUROPE. The value of pharmaceutical excipients - A European perspective [En ligne]. 17 janv 2018 [cité le 25 juin 2022] p. 2. Disponible: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/attachments/20171017_The_Value_of_Pharmaceutical_Excipients_Final.pdf?t=1509108271
127. [En ligne]. Dioxyde de titane dans les denrées alimentaires : tout doit disparaître [cité le 4 janv 2024]. Disponible: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dioxyde-de-titane-dans-les-denrees-alimentaires-tout-doit-disparaitre>
128. Ministères Écologie Énergie Territoires [En ligne]. Dioxyde de titane : l'additif E171 reste interdit dans les denrées alimentaires [cité le 4 janv 2024]. Disponible: <https://www.ecologie.gouv.fr/dioxyde-titane-ladditif-e171-reste-interdit-dans-denrees-alimentaires>
129. [En ligne]. 20 juill 2023. L'industrie pharmaceutique engage sa lente « déplastification » [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://www.linfordurable.fr/environnement/lindustrie-pharmaceutique-engage-sa-lente-deplastification-39737>
130. EMA. Shortage of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid [En ligne]. Amsterdam: EMA; 27 janv 2023 [cité le 7 juin 2024] p. 2. Rapport no EMA/27040/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/amoxicillin-and-amoxicillin-clavulanic-acid-supply-shortage_en.pdf
131. Atlantico [En ligne]. 19 févr 2020. Pénurie en vue coronavirus menace production mondiale antibiotiques médicaments [cité le 23 juin 2022]. Disponible: <https://atlantico.fr/article/decryptage/penurie-en-vue--le-coronavirus-menace-la-production-mondiale-d-antibiotiques-medicaments-usine-du-monde-industrie-pharmaceutique-covid-19-excipients-principes-actives-matieres-premieres-wuhan-michel-ruimy-stephane-gayet>
132. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [En ligne]. 13 mai 2016. Procédure d'AMM centralisée [cité le 23 févr 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-d-amm-centralisee>
133. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [En ligne]. 23 févr 2024. Distribution parallèle [cité le 23 févr 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/distribution-parallele>
134. Assemblée nationale française [En ligne]. 8 oct 2021. PLFSS POUR 2022 (no 4523) - Amendement no 208 [cité le 27 juin 2022]. Disponible: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements_alt/4523/CION-SOC/AS208
135. Cabinet PwC, G5 santé. Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne –Rapport final [En ligne]. juill 2021 [cité le 9 juin 2022] p. 65. Disponible: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/20210730_-_sicos_leem_gemme_-_etude_des_vulnerabilites_dapprovisionnement_en_apis_pour_lindustrie_pharmaceutique_europeenne_-_rapport_final_fr_20210907.pdf
136. Abecassis P, Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Horiz Strat. Paris: La Documentation française; 2008;7(1):111-39. DOI: 10.3917/hori.007.0111 . Disponible : <https://www.cairn.info/revue-horizons-strategiques-2008-1-page-111.htm>
137. Saaidi S. Lutte contre les pénuries: vers une exception française? [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Grenoble; 2023 [cité le 6 avr 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04324806v1/document>

138. Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R, et al. The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. PLOS ONE. Public Library of Science; 2017;12(6):e0179479. DOI: 10.1371/journal.pone.0179479. Disponible : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179479>
139. ANNEXE - Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur [En ligne]. ANSM; 30 mars 2021 [cité le 17 oct 2021] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/22/20210722-pgp-lignes-directrices-annexe-2.pdf>
140. ISPE. Drug Shortage - Assessment and Prevention Tool [En ligne]. Bethesda: ISPE; 2015 [cité le 8 juin 2024] p. 72. Disponible: https://ispe.org/sites/default/files/regulatory/2023/ISPEDrugShtgAssessPrevenTool_Secured.pdf
141. Renaud G, Cachet M, Veyries M-L, et al. Pénuries de médicaments : retour d'expérience sur la mise en place du décret stock. ANSM, Paris; 2022.
142. Ramnarine E, Rönninger S, Davoust V, et al. Risk-Based Approach for Prevention and Management of Drug Shortages. PDA; 2024 p. 54. Rapport no 68.
143. Kpeglo A. Plan de gestion des pénuries de médicaments à intérêt thérapeutique majeur : enjeux et obligations des acteurs [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université d'Amiens; 2022 [cité le 25 févr 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04034104/document>
144. Chemloul T. Pénurie de médicaments : origines, impacts et évolution du cadre réglementaire [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Caen; 2023 [cité le 14 juill 2023]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04509983v1/file/CHEMLOUL-tinhinane.pdf>
145. Masse S. La pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique : causes, conséquences et outils pour y remédier [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université d'Amiens; 2022 [cité le 26 juill 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03994060v1/document>
146. Moulin L. Les ruptures de stock au niveau d'un laboratoire pharmaceutique exploitant: mise en application du décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [Sciences Pharmaceutiques en ligne]. Rouen: UFR de Medecine et de Pharmacie Rouen; 2018. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01813260/document>
147. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 11 mai 2023 [En ligne]. France: ANSM; 11 mai 2023 [cité le 1 juin 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-dinterface-avec-les-representants-des-industries-du-medicament-groupe-de-travail-penuries-de-medicaments-11>
148. Sackebandt T. Hubspot [En ligne]. 10 avr 2024. Comment calculer un coefficient saisonnier? (avec exemple) [cité le 2 juill 2024]. Disponible: <https://blog.hubspot.fr/sales/coefficient-saisonnier>
149. Guide pratique de l'exploitant. LEEM; janv 2024 p. 98.
150. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte rendu de la séance du 30 septembre 2021 [En ligne]. France: ANSM; 30 sept 2021 [cité le 15 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/29/20210930-cr-ci-medicaments-gt5-penurie-medicaments.pdf>

151. [En ligne]. Demander une dérogation à la baisse du stock de sécurité de méd - ANSM [cité le 26 avr 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-derogation-a-la-baisse-du-stock-de-securite-de-medicaments>
152. Hustead D. ISPE [En ligne]. 6 juin 2024. Business Continuity Planning to Prevent Drug Shortages [cité le 8 juin 2024]. Disponible: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/january-february-2021/business-continuity-planning-prevent-drug>
153. Omedit Auvergne-Rhône-Alpes [En ligne]. 10 juill 2023. Médicaments génériques, hybrides et biosimilaires [cité le 25 avr 2024]. Disponible: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/medicaments-generiques-hybrides-et-biosimilaires>
154. EMA, HMA, Commission Européenne. Methodology to identify critical medicines for the "Union List of critical medicines" [En ligne]. Pays-Bas: EMA; 29 juin 2023 [cité le 12 juill 2024] p. 7. Rapport no EMA/432940/2023. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/methodology-identify-critical-medicines-union-list-critical-medicines_en.pdf
155. Devaud Arnaudeau A. Assurance Qualité dans un centre de distribution pharmaceutique : Concept et mise en application d'une démarche de gestion du risque [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Poitiers; 2016 [cité le 5 avr 2024]. Disponible: <https://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/411789d9-f608-4730-90f8-7feb53ae5d6e>
156. Groupe de travail « Pénuries de médicaments » (GT5). Compte-rendu de la séance du 02 février 2022 [En ligne]. France: ANSM; 2 févr 2022 [cité le 15 mai 2024] p. 4. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/13/20220202-cr-gt5-02-02-2022.pdf>
157. EMA [En ligne]. 23 avr 2024. New recommendations to strengthen supply chains of critical medicines [cité le 25 avr 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-strengthen-supply-chains-critical-medicines>
158. Donada E. Libération [En ligne]. 1 sept 2023. En quoi la hausse de 10 % du prix de l'amoxicilline permet d'éviter les pénuries? [cité le 14 juill 2024]. Disponible: https://www.liberation.fr/checknews/en-quoi-la-hausse-de-10-du-prix-de-lamoxicilline-permet-deviter-les-penuries-20230901_4JCGGL2AEBHANLESEJ52XE2RSI/#:~:text=%C2%ABLes%2010%20%25%20de%20hausse%20permettent,l'amoxicilline%20en%20temps%20normal.
159. Etienne P. Optimisation de l'approvisionnement des médicaments au sein de la plateforme hospitalière du CHU de Toulouse [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Limoges; 2020 [cité le 27 juin 2024]. Disponible: <https://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-112885>
160. EFPIA. Reducing Risk for Drug Products Shortages [En ligne]. Bruxelles: EFPIA; 21 oct 2013 [cité le 12 juin 2024] p. 6. Disponible: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/11/11-12-13-EFPIA.pdf>
161. ICH. ICH QUALITY RISK MANAGEMENT Q9(R1) [En ligne]. ICH; 18 janv 2023 [cité le 20 févr 2023] p. 29. Disponible: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf
162. Reporting medicine shortages and discontinuations in Australia: Guidance for sponsors [En ligne]. Australian government; 23 mars 2023 [cité le 2 juill 2024] p. 19. Disponible: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2022-09/reporting-medicine-shortages-and-discontinuations-australia-guidance-for-sponsors.pdf>

163. A Guide to Managing Medicines Supply and Shortages [En ligne]. NHS; 2019 [cité le 1 juill 2024] p. 43. Rapport no 000920. Disponible: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/11/a-guide-to-managing-medicines-supply-and-shortages-2.pdf>
164. Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. 25 juill 2024. Nouvelle version du portail DP-Ruptures | CNOP [cité le 2 sept 2024]. Disponible: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/nouvelle-version-du-portail-dp-ruptures>
165. wrike [En ligne]. What Is a Contingency Plan in Project Management? [cité le 17 juin 2024]. Disponible: <https://www.wrike.com/project-management-guide/faq/what-is-contingency-plan-in-project-management/>
166. Bonnes Pratiques de Fabrication [En ligne]. ANSM; 20 juin 2024 [cité le 14 juill 2024] p. 473. Disponible: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
167. Bioprocess Online. Bioprocess Online [En ligne]. 15 mars 2024. A New Model Approach To Drug Shortage Prevention [cité le 1 juill 2024]. Disponible: <https://www.bioprocessonline.com/doc/a-new-model-approach-to-drug-shortage-prevention-0001>
168. LEEM. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [En ligne]. 5 juill 2019 [cité le p. 36. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf
169. Finneiser K. ISPE [En ligne]. Operational Risk Management in Global Supply Scenarios [cité le 8 juin 2024]. Disponible: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2020/operational-risk-management-global-supply>
170. Analyse de l'environnement économique des médicaments essentiels [En ligne]. Simon Kucher; 2023 [cité le 25 juin 2024] p. 39. Disponible: https://www.leem.org/sites/default/files/2024-04/SK_LEEM_Analyse%20des%20médicaments%20essentiels_Rapport%20Final_VF_0.pdf
171. Research C for DE and. FDA [En ligne]. 3 nov 2020. Report | Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions [cité le 8 juin 2024]. Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/report-drug-shortages-root-causes-and-potential-solutions>
172. EM Formations produits de santé [En ligne]. 7 juill 2021. DP-Ruptures, Tracstocks et Trustmed : quelles plateformes pour quels usages? [cité le 24 sept 2022]. Disponible: <https://emfps.fr/rupture-de-stock-dpruptures-tracstocks-trustmed/>
173. Papon R. Les outils de la qualité. 2020.
174. Nehari S. Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Rouen; 2021 [cité le 1 mai 2024]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329992/document>
175. Garnier D. La value stream mapping: un outil de représentation des procédés et de réflexion pour l'amélioration Lean appliquée à l'industrie pharmaceutique [Thèse d'exercice : Pharmacie en ligne]. Université de Grenoble; 2010 [cité le 5 juill 2024]. Disponible: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593118v1/file/TP10_7068_garnier_david_1_D_.pdf

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
PARTIE I - ÉTAT DES LIEUX DES PENURIES DE MEDICAMENT EN FRANCE	15
1. Les pénuries en France	15
2. Portrait-robot des médicaments concernés	16
3. Impacts sur les acteurs du médicament.....	17
3.1. Les acteurs	17
3.2. Les patients	17
3.2.1. Un accès aux soins inégal	17
3.2.2. Une recherche chronophage et anxiogène	17
3.2.3. Des conséquences à l'échelle individuelle et collective.....	18
3.3. L'industrie pharmaceutique	18
3.3.1. Une mobilisation importante de temps et de ressources	18
3.3.2. Surcoût financier.....	19
3.3.3. Atteinte à la réputation	19
PARTIE II – CADRE REGLEMENTAIRE DES PENURIES MEDICAMENTEUSES : COMPARAISON ENTRE LA FRANCE ET L'EUROPE.....	20
1. Des désaccords sur les définitions	20
1.1. De pénurie.....	20
1.1.1. A l'échelle européenne : une définition européenne loin d'être adoptée par tous les états membres ..	20
1.1.2. En France, des compléments à la définition de pénurie	20
1.2. Des médicaments.....	21
1.2.1. Définition européenne : Médicaments critiques.....	21
1.2.2. Des définitions françaises.....	22
1.2.3. Coexistence des définitions : Nécessité ou facteur de confusion ?.....	23
2. Cadre réglementaire et missions des industriels concernant les pénuries en Europe	24
2.1. EMA / HMA - Comités et working parties : MSSG, ETF, SPOC	24
2.2. Directive 2001/83/CE : Article 23 et 81	25
2.2.1. Article 23 §2a : Obligation de notifier	25
2.2.2. Article 81 : Obligation de continuité d'approvisionnement et de santé publique	26
2.2.3. Transposition par les EM	26
2.3. Recommandations : Mise en place des plans de prévention et de mitigation des pénuries	27
2.4. Avenir à l'échelle de l'Europe	27
3. Cadre réglementaire des pénuries et particularités françaises.....	29
3.1. L'exploitant : un type d'entreprise pharmaceutique française unique en Europe	29
3.1.1. Définition et missions.....	29
3.1.2. Différence de responsabilité entre l'exploitant et le titulaire de l'AMM	29
3.2. Cadre réglementaire concernant les pénuries en France	29
3.2.1. Transposition de l'article 23 : Renforcement des mesures de notification	30
3.2.2. Transposition de l'article 81.....	30
3.2.3. Sanctions	34
PARTIE III – CAUSES DES PENURIES DES MEDICAMENTS	35
1. État des lieux de la chaîne du MITM	35
1.1. Des localisations des acteurs de la chaîne du médicament	35
1.2. De la distribution des médicaments.....	35
2. Etat des lieux des causes des pénuries des MITM	36
3. Conséquence de la mondialisation	37
3.1. Les pénuries : un phénomène mondial	37
3.2. Des ressources disputées par toutes les industries	37
3.3. Délocalisation : une chaîne du médicament morcelée	37
3.4. Un renversement de pouvoir	38
4. Problèmes de qualité et de fabrication du médicament	39
4.1. Complexification de la fabrication et un rendement qui ne suit pas toujours	39

4.2.	Capacité de production insuffisante : La faute d'un manque d'investissement ?	39
4.3.	Transfert	40
5.	Problèmes de réglementation	41
5.1.	Un manque de flexibilité pour répondre aux pénuries rapidement	41
5.2.	AMM	41
5.3.	Une difficulté à mettre en place les nouvelles réglementations	42
5.4.	La multiplicité des réglementations locales : un frein supplémentaire	43
5.5.	Les réglementations des autres industries	43
6.	Augmentation de la demande imprévue	44
7.	Distribution	45
7.1.	Gestion en flux tendu	45
7.2.	L'exportation parallèle via les short-liners	45
7.3.	Les appels d'offre	45
8.	Raisons commerciales	47
8.1.	Prix et générique : de plus en plus bas	47
8.2.	Les médicaments innovants : Une négociation des prix difficiles	47
8.3.	Stratégie commerciale : priorisation de marché	48
PARTIE IV –MISE EN PLACE D'UN PLAN DE GESTION DE PENURIE PAR UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE EXPLOITANTE		49
1.	Prérequis qualité	49
1.1.	Objectifs du PGP	49
1.2.	Nécessité de l'implication de tous	49
1.3.	Élévation des systèmes qualité	50
2.	Plan de Gestion des Pénuries	51
2.1.	Approche processus	51
2.2.	Approche analyse de risque	54
2.2.1.	Évaluation de l'impact sur le patient d'une pénurie	54
2.2.2.	Évaluation de la probabilité d'une pénurie	57
2.2.3.	Évaluation de l'impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du médicament sur le marché	60
2.3.	Mise en place d'actions en amont pour diminuer les risques au niveau de la chaîne d'approvisionnement	61
2.3.1.	Formation	61
2.3.2.	Mise en place du stock de sécurité	62
2.3.3.	Favoriser les partenariats	62
2.3.4.	Contre les problèmes de production	62
2.3.5.	Réglementaire et économique	63
3.	Plan de continuité des activités	64
3.1.	Préparation	64
3.2.	Mise en place du système de veille	64
3.2.1.	Fonctionnement général	64
3.2.2.	Suivi des stocks et de la demande	65
3.2.3.	Mise en place du centre d'appel	66
3.3.	Approche processus	67
3.4.	Approche risque : caractériser la pénurie pour déterminer au mieux les actions	71
3.5.	Communication	72
3.5.1.	Communication interne	72
3.5.2.	Communication avec les fournisseurs	72
3.5.3.	Déclarations aux autorités de santé	73
3.5.4.	Communication avec les usagers	74
3.6.	Gestion du stock	74
3.6.1.	Contingement et restrictions des circuits de distribution	74
3.6.2.	Utilisation et importation d'autres alternatives	75
3.6.3.	Demande de flexibilité réglementaire aux autorités	76
4.	Évaluation du PGP et du PCA	77
4.1.	Organisation de l'évaluation	77
4.2.	Évaluation de la chaîne de production et de transport	77
4.3.	Indicateurs pour une EPE	77
5.	Difficultés rencontrées dans l'établissement du PGP	81

5.1.	Prédire et détecter les pénuries.....	81
5.1.1.	La gestion des stocks et la prédiction des consommations	81
5.1.2.	L'obtention d'information de la chaîne de fabrication	81
5.1.3.	Une absence de visibilité de l'état du marché	82
5.2.	La difficulté de mettre en place le PGP	82
5.3.	Un manque de moyen des EPE.....	83
CONCLUSION		84
BIBLIOGRAPHIE		86
TABLE DES MATIERES		100
TABLE DES FIGURES		103
TABLE DES TABLEAUX		104
ANNEXES.....		105
Annexe 1 : Modèle de l'EMA de Shortage Prevention Plan (SPP) (62)		105
Annexe 2 : Modèle de l'EMA de Shortage Mitigation Plan (SMP) (63)		107
Annexe 3 : Obligations de l'exploitant concernant les MITM (Janvier 2024) (149)		109
Annexe 4 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (139)		110
Annexe 5 : Les étapes de production du médicament (2)		112
Annexe 6 : Modèle de PGP		113
Annexe 7 : Liste des éléments déclencheurs, et services responsables du processus de gestion des PGP et/ou de PCA		122
Annexe 8 : Résumé des outils qualité (173).....		123
Annexe 9 : Support à l'évaluation du risque de tension ou rupture d'approvisionnement entre les fournisseurs et l'exploitant proposé par le LEEM en juillet 2021 (143)		124
Annexe 10 : Liste non exhaustive de questions pour décrire l'évènement, ses conséquences et sa probabilité d'aggravation (118,174)		125
Annexe 11: Exemple de carte de flux de valeur pour la fabrication de comprimé extrait de la thèse de D. Garnier (175)		126
Annexe 12 : Capture d'écrans du site Trustmed		127

Table des figures

Figure 1 : Historique du nombre de déclarations de ruptures de stock et de risque de rupture de stock des MITM entre 2014 et 2023 en France (6)	15
Figure 2 : Répartition des déclarations de ruptures selon l'ancienneté de la spécialité entre 2012 et 2018 (2) .	16
Figure 3 : Définitions d'une rupture de stock, d'approvisionnement, de la chaîne de distribution par l'ANSM (9)	21
Figure 4 : Surveillance et prévention des pénuries en situations de crises et en circonstances normales (traduite de l'anglais) (55).....	24
Figure 5 : Canaux de distribution du médicament (en prix fabricants hors taxes et en millions d'euros) en 2023 (108)	35
Figure 6 :Ventes hebdomadaires en officine d'amoxicilline (boîtes ou flacons) (2)	44
Figure 7 : Processus de gestion des PGP (143)	53
Figure 8 : Équation du score de criticité	57
Figure 9 : Processus du PCA en cas de pénurie (160,161).....	70

Table des tableaux

Tableau I : Durée de couverture des besoins du stock de sécurité définis en fonction de la catégorie de médicaments - Décret n°2021-349 (92)	31
Tableau II : Conditions et modalités d'augmentation et de diminution du seuil du stock de sécurité (95).....	32
Tableau III :Dénombrement des causes et définitions des déclarations de ruptures de stock et risques de ruptures de stock des MITM déclarées par les industriels en 2022 en France (6).....	36
Tableau IV : Éléments constitutifs d'un système de qualité pharmaceutique robuste (140)	50
Tableau V : Évaluation de l'usage thérapeutique du médicament (141,143,152)	54
Tableau VI : Analyse qualitative du risque d'utilisation de l'alternative basé sur l'EMA (154)	56
Tableau VII : Évaluation de la disponibilité d'alternatives appropriées (154)	57
Tableau VIII : Évaluation de l'impact pour le patient d'une pénurie du médicament (142)	57
Tableau IX : En-tête du tableau d'analyse de risque selon la méthode AMDEC	57
Tableau X : Description des cotations de la fréquence, de la détectabilité, de la gravité et de la criticité (142,143,155)	59
Tableau XI : Exemples d'actions à mettre en place selon les objectifs	60
Tableau XII : Impact d'une pénurie en cas d'indisponibilité du produit sur le marché – source PDA (142).....	60
Tableau XIII : Mesures supplémentaires en fonction du risque de la pénurie (142)	61
Tableau XIV : Signaux de risque de pénurie et risques : définitions et délais de communication	64
Tableau XV : Exemple de seuil de surveillance du stock	66
Tableau XVI : Décision risque acceptable ou non	69
Tableau XVII : Cotation de la pénurie et actions à mettre en place en fonction : du PGP, de la durée potentielle de la pénurie et des alternatives disponibles (163).....	71
Tableau XVIII : Moyens de communication et informations pour les usagers.....	74
Tableau XIX : Exemple de formulaire de dépannage – extrait de la thèse de S. Masse.....	75
Tableau XX : En-tête tableau de suivi des consultations du PGP / PCA.....	78
Tableau XXI : Indicateurs qualité sur une période d'un an en lien avec les objectifs du PGP/PCA.....	80

Annexes

Annexe 1 : Modèle de l'EMA de Shortage Prevention Plan (SPP) (62)

Annex I – SPP template

Product information

Product information	
Product name ^(*)	
Active substance(s) name ^(*)	
Active substance(s) manufacturer(s) ^(*)	
Finished product manufacturer(s) ^(*)	
ATC code ^(*)	
Therapeutic indication(s) ^(*)	
Pharmaceutical form ^(*)	
Strength(s) ^(*)	
Route(s) of administration ^(*)	
Pack size(s) ^(*)	
Details of authorisation (procedure type (national (including Member State(s) involved)/ centralised marketing authorisation) and reference ^(*)	
Member States in which the product is marketed ^(*)	
MAH (name and address) ^{1 (*)}	
Contact person's details ^(*)	

Risk assessment

Impact on patient (3 different risk levels: high, medium, low)	
Classification of the therapeutic indication ^(**)	
Alternative marketed medicinal products per Member State ^(*) ^(**) ^(***)	
Annual sales data over the last year (number of batches, monthly sales) per Member State	
Final impact on patients classification:	

Supply chain risk assessment. Risk level of likelihood of shortages: high, medium, low	
Supply chain map with risk identification and analysis with particular attention to supply chain vulnerabilities ^(*)	
<ul style="list-style-type: none"> Active substance(s): Identification, analysis and risk assessment on the manufacture and supply Critical raw materials: Identification, analysis and risk assessment on the manufacture and supply Finished product: Identification, analysis and risk assessment of the manufacture, control and supply 	
History details of batch rejections, quality defects, recalls from the market over the last three years in the EU/EEA ²	
History details of delays from critical suppliers over the last 3 years	
Average led production time and lead time for restarting supply	
History details of shortages of the product over the last three years including record of root causes and any mitigation measures taken for those shortages ^(*)	
Bottlenecks in the supply and manufacturing process	
Other factors to be taken into account such as seasonality	
National specifications, when requested by NCAs	
Final supply chain risk assessment classification	

¹ In case of NAP, MRP or DCP, the details of MAH can be included as an annex if needed

² According to the Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information a Quality defects is 'any defect in a medicinal product within the scope of their authorisation that could result in a recall or abnormal restriction in supply'

Risk classification

The final risk level is the result of the combination of the impact on patients and the risk of disruption in the supply chain. There are three categories of risk:

- Low risk
- Medium risk
- High risk

The level of detail for each SPP and consequent proposed shortage management measures should be proportionate to the identified level of risk for each medicine.

Shortage management measures

Measures	
Risk control strategy in place, i.e. strategies to minimise risks of shortages and how these are implemented ^(*)	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of safety stocks, including minimum stocks at national level 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of any other active manufacturing sites of critical raw materials registered in the dossier or under evaluation. For non-active sites, time to activate 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of any other active manufacturing sites of API registered in the dossier or under evaluation. For non-active sites, time to activate 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of any other active manufacturing sites of finished medicinal product registered in the dossier or under evaluation. For non-active sites, time to activate. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Other measures 	
Existence of any specific processes for the detection of supply disruptions	
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring of stocks 	
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring of demand 	
<ul style="list-style-type: none"> • 	

Measures	
Company's internal procedures for communication/reporting	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of specific processes for communication of availability issues within different departments of the company 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of specific processes for the reporting of availability issues with the actors in the supply chain to allow early detection (wholesaler distributors, pharmacies) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existence of specific processes for the notification of supply disruptions to regulatory authorities 	
Process for checking of effectiveness, review and update of the shortage prevention plan ^(*)	

ⁱⁱ(*) Data required in Annex IV-part V- the shortage prevention plan of the proposal of Regulation.

(**) risk levels according to the methodology published for the development of the Union list of critical medicines.

ⁱⁱ(**) Alternatives marketed by the same and different MAHs.

Annexe 2 : Modèle de l'EMA de Shortage Mitigation Plan (SMP) (63)

Annex I – SMP template (some of the information listed below is extracted from the shortage reporting template and it is included for ease of reference)

Product information

Product information	
Product name ^(*)	
Active substance(s) name ^(*)	
Active substance(s) manufacturer(s) ^(*)	
Finished product manufacturer(s) ^(*)	
ATC code ^(*)	
Therapeutic indication(s) ^(*)	
Pharmaceutical form ^(*)	
Strength(s) ^(*)	
Route(s) of administration ^(*)	
Affected pack size(s) ^(*)	
Pharmaceutical form, strength, route of administration or pack size, not affected by the supply disruption ^(*)	
Details of authorisation (procedure type (national (including Member State(s) involved)/ centralised marketing authorisation) and reference ^(*)	
Member States in which the product is marketed ^(*)	
MAH (name and address) ^{1(*)}	
Contact person's details ^(*)	

Shortage details

Shortage details	
Shortage status (actual or potential) ^(*)	
Impacted EU/EEA countries ^(*)	
Other impacted countries - non EU/EEA countries ^(*)	
Full description of the root cause ^(*)	

¹ In case of NAP, MRP, or DCP, the details of MAH might be included as an Annex if needed

Shortage details

History of shortages of the product in the EU over the last three years including the record of root causes and mitigation measures taken to address the shortages	
Expected start date of shortage ^(*)	
Expected end date of shortage ^(*)	
Monthly sales ^(*)	
Actual demand at national level in previous 12 months ^{2(*)}	
Quantities delivered per month per Member State, in previous 12 months ^(*)	
Manufacturing capacity globally per manufacturing site ^(*)	
Forecast of supply per month and per Member State for the duration of the shortage ^(*)	
Forecast of demand per month and per Member State for the duration of the shortage ^(*)	
Potential alternative products ^(*)	
Impact on the supply of other medicinal products from the same marketing authorisation holder ^(*)	
Potential impact on the consumption of or demand for other medicinal products ^(*)	

Shortage mitigating proposals

Any mitigating measures taken or planned by the marketing authorisation holder to address the shortage^(*)

Proposals	
Availability of alternatives:	
<ul style="list-style-type: none"> Therapeutic alternative(s) marketed in the impacted country^{3,4(1)} 	

² When relevant please provide separate rows containing information for hospital and community pharmacies

³ From the same MAH and different MAHs

⁴ The methodology published for the development of the Union list of critical medicines should be followed

Proposals	
• Therapeutic alternatives marketed in the EU/EEA ⁽¹⁾	
• Therapeutic alternatives marketed outside the EU/EEA (that could be imported from abroad) ⁽¹⁾	
Allocation of orders. If applicable, please provide details of criteria used to prioritise supply to countries and the clinical justification.	
Request for support from Competent Authorities to solve/mitigate the impact of the shortage	
Reallocation of stock between markets. If applicable, please provide details on the justification for the reallocation of stock from one Member State to another and the mitigation measures if this results in a shortage.	
Marketing of product in different language ⁵	
Marketing of product with less than 6 months of expiry date ⁶	
Controlled distribution by the MAH ⁷	
Alternative distribution routes to expedite supply (site to country)	
Other	
• Supply plan proposal for member states including specific final presentations to maximize patient supply	
Communication in collaboration with EMA/NCAs ⁸	

(*) Data required in Annex IV-part III information to be provided in case of a temporary disruption of supply and part IV- the shortage mitigation plan of the proposal of Regulation.

⁵ The MAH has to submit the request to the concerned NCA according to relevant national regulations

⁶ The MAH has to submit the request to the concerned NCA according to relevant national regulations

⁷ The MAH has to submit the request to the concerned NCA according to relevant national regulations

⁸ Including details of planned information for HCP, patients and press release if needed

Annexe 3 : Obligations de l'exploitant concernant les MITM (Janvier 2024) (149)

28. Risques de ruptures de stock - MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) et PGP (Plan de Gestion de Pénurie)

Textes de référence	Documents/livrables
<p>Responsabilités Approvisionnement L. 5121-29 et R. 5124-48-1 CSP^(a) : Les titulaires d'AMM et les exploitants assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France</p> <p>Charte d'engagement des acteurs de la chaîne du médicament pour un accès équitable des patients aux médicaments</p> <p>Art. L5121-29, Art. L5121-31, Art. L5121-32, Art. L5121-32-1, Art. L5121-33, Art. L5124-6, Art. L5423-8, Art. L5471-1 L5423-9 CSP^(b) : manquement soumis à sanction financière Site ANSM : Lignes directrices relatives à la détermination aux sanctions financières (entrée en vigueur 1^{er} octobre 2022)</p> <p>Définition MITM L.5111-4 CSP : définition MITM^(c) L5121-30 CSP et Arrêté du 27 juillet 2016 (liste des classes thérapeutiques contenant des MITM)^(d)</p> <p>Déclaration rupture^(e) L5121-32 CSP : Obligation de déclaration par les titulaires d'AMM et les exploitants de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock / R. 5124-49-1 CSP : définition rupture d'approvisionnement / rupture de stock. Obligation de l'exploitant de disposer d'un centre d'appel d'urgence</p> <p>R. 5124-47 CSP^(f) : sous-traitance de la gestion des centres d'appel d'urgence</p> <p>Remontées vers l'exploitant des ruptures constatées : R. 5124-59-1 CSP^(g) (grossistes répartiteurs), R. 5125-46-1 CSP^(h) (officinaux), R. 5126-7-1 CSP⁽ⁱ⁾ (PUI)</p> <p>Site ANSM: modalités d'accès à la plateforme de télédéclaration TRUSTMED</p>	<p>Définition MITM</p> <ul style="list-style-type: none"> Définition des produits MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur)^(c) Liste des MITM actualisée^(c,d) PR impliqué dans la définition des MITM^(c) <p>Déclaration rupture</p> <ul style="list-style-type: none"> Procédure de gestion des risques de rupture de stock et des ruptures avec information de l'ANSM via TRUSTMED^(a,b,c,d,e,f,g,h) Dossiers de déclaration, preuves de mise en œuvre des mesures PR impliqué dans la décision de déclaration Disposer d'un centre d'appel d'urgence permanent et assurer la traçabilité des appels^(e,f) Information des pharmaciens des PUI, des officines et des grossistes-répartiteurs pour faire connaître le numéro du centre d'appel d'urgence permanents^(e,f)
<p>Textes de référence</p> <p>Stock de sécurité^(j) Décret no 2021-349 du 30 mars 2021 L5121-29 CSP : Constitution d'un stock de sécurité / Article R. 5124-49-4 : Définitions Stock de sécurité</p> <p>Site ANSM : Décision du 23/07/2021 fixant les modalités et le modèle de formulaire de demande de diminution du seuil du stock de sécurité^(k)</p> <p>Plan de Gestion des Pénuries (PGP)^(l) L5121-31 CSP : élaboration et mise en œuvre des PGP / R. 5124-49-5 CSP: plan de gestion des pénuries</p> <p>Décision de l'ANSM du 21/07/2021 fixant les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries^(m)</p> <p>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 CSP⁽ⁿ⁾</p> <p>Site ANSM : Modalités de transmission des PGP à l'ANSM via Démarches Simplifiées</p> <p>Cas particuliers [partage d'expérience, souhaits, textes non opposables ou spécificités liées aux spécialités exploitées]</p>	<p>Documents/livrables</p> <p>Stocks de sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> Stocks conformes / exigences Etats des stocks et historique Etats des ventes et historique PR impliqué dans : <ul style="list-style-type: none"> la définition et le mode de calcul des stocks de sécurité des MITM^(l,k) Le suivi des stocks des MITM Délégation du PR vers la personne en charge du suivi des stocks <p>Plan de Gestion des Pénuries</p> <ul style="list-style-type: none"> Procédure de gestion et de soumission des PGP^(l,m) Modèle de PGP aligné avec les lignes directrices de l'ANSM^(m) PGP disponibles et actualisés pour tous les MITM <p>DP-Ruptures</p> <p>L'ANSM peut demander aux exploitants des données sur les stocks de MITM par email ou via une session TRACStock</p>

Annexe 4 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (139)

ANNEXE - Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Aux termes de l'article L. 5111-4 du code de la santé publique (CSP), « 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 ».

L'arrêté du 27 juillet 2016 paru au JORF du 2 août 2016 fixe la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

En application de l'article L. 5121-31 du CSP, les plans de gestion de pénuries (PGP) sont obligatoires pour tous les MITM. Ils sont élaborés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les entreprises pharmaceutiques exploitantes, sous leur responsabilité et dans le respect des lignes directrices définies par décision du directeur général de l'ANSM.

Les PGP sont des outils qui rassemblent des informations sur les MITM, leurs points de fragilité et les actions de prévention des ruptures de stock et, le cas échéant, de réduction de leur impact en termes de santé publique. En conséquence, une attention particulière doit être portée à leur qualité lors de leur élaboration puis à leur actualisation.

Les PGP doivent contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock, des moyens de maîtrise ainsi qu'un système de revue et de suivi de ces risques. Les PGP doivent également rappeler l'historique de leurs précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des antécédents de rupture ayant entraîné la mise en place d'actions pour la spécialité concernée.

Il sera possible, le cas échéant, de regrouper les informations relatives à plusieurs médicaments dans un même PGP, pour des raisons de cohérence et sur justification (par exemple, dosages différents mais similarité en termes d'indications ou d'impact sur la santé publique).

Le degré d'effort, de formalisation et de documentation de chaque PGP devra être proportionné au niveau de risque considéré et tenir compte notamment de la part de marché que représente la spécialité.

Informations devant figurer dans les PGP :

1. Informations générales minimales

Dénomination complète de la spécialité (nom, dosage et forme pharmaceutique) et liste des présentations commercialisées (codes CIP) :

DCI :

Code ATC :

Nom et adresse de l'exploitant :

Coordonnées de contact :

Téléphone :

Adresse électronique :

Indication(s) pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable :

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) :

2

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) :

Mise en jeu du pronostic vital

- à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI/NON

- à moyen terme (semaines ou mois) : OUI/NON

Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie

- OUI/NON

Canal de distribution en France :

Ville ou hôpital - Précisez le volume mensuel moyen de vente et la part de marché pour chaque canal de distribution.

Distribution hors de France de la même spécialité :

- Union européenne (UE) : OUI/NON

- Non UE : OUI/NON

2. Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock

• Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité

Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication de la substance active :

• Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini

Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication et site(s) de conditionnement du produit fini :

• Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini

Lister également le(s) site(s) actif(s) de contrôle, site(s) de libération, site(s) distributeurs/circuits :

• Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité :

3

3. Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive¹)

- Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Autres mesures de prévention en place ou envisagées

4. Mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive²)

Indiquer « Non applicable » si la rubrique n'est pas pertinente.

- Contingement (*quantitatif, qualitatif*)
- Restriction ou modification du circuit de distribution
- Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'Union européenne (UE) ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation))
- Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée
- Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France
Si oui, préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.
- Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)
Si oui, préciser le nom de la spécialité, le type d'AMM, si la spécialité est identique ou non (si non, préciser les différences)
- Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement ...
- Autres mesures

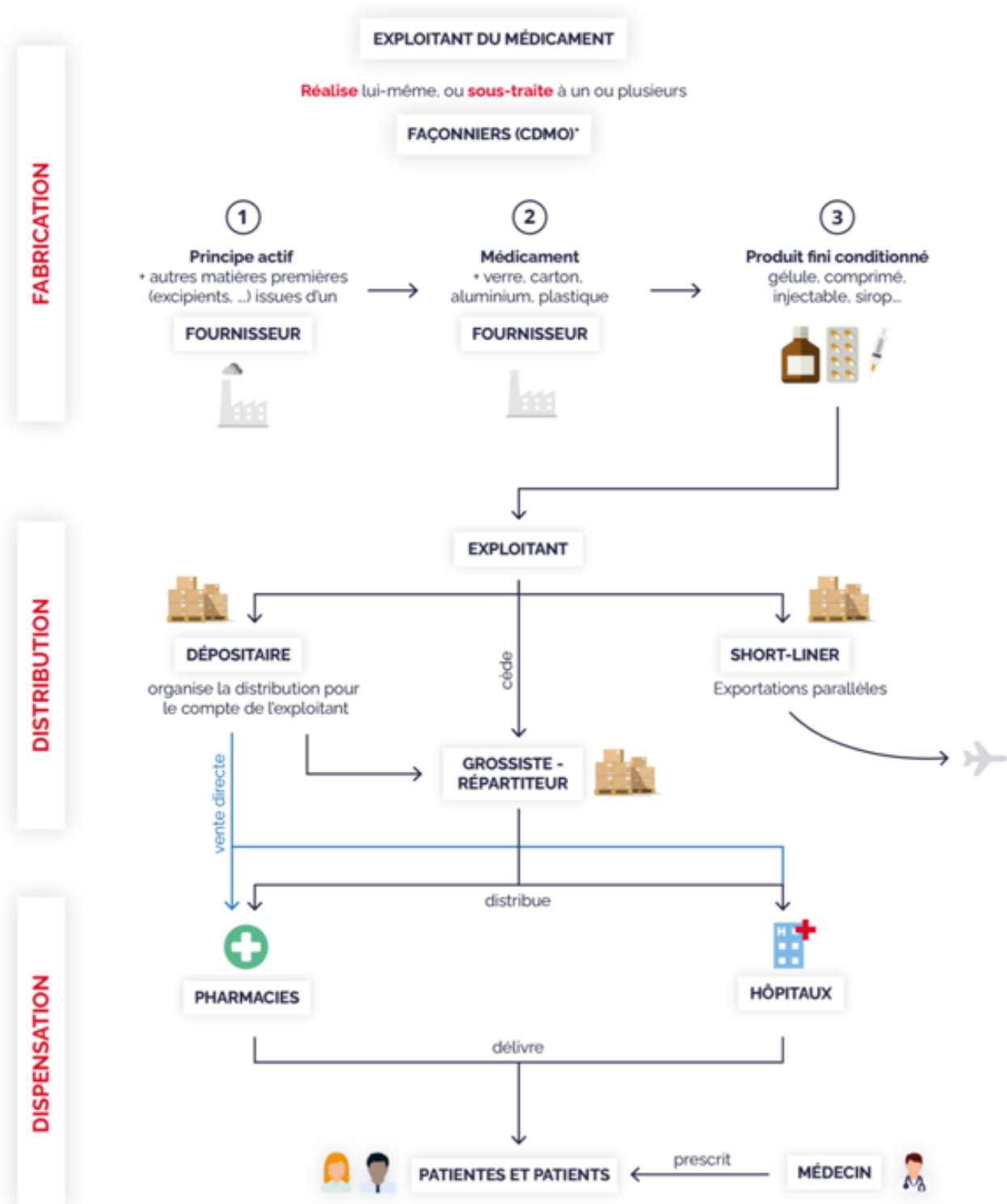
¹ Ces éléments doivent être adaptés à la spécialité concernée et à son niveau de risque.

² Idem.

5. Historique du PGP

- Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années
- Historique des modifications du PGP

Annexe 5 : Les étapes de production du médicament (2)



*CDMO : Contract Development and Manufacturing Organizations

Annexe 6 : Modèle de PGP

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 1 / 7
----------------------	--	--------------------------------

Plan de gestion des pénuries
Référence et n° version

DÉNOMINATION SPÉCIALITÉ :
Dosage, nom, forme pharmaceutique

Nom de l'entreprise

CONCLUSION	
Le risque de pénurie pour la santé du patient est :	<input type="checkbox"/> Faible, autres médicaments <input type="checkbox"/> Moyen, médicaments à risque <input type="checkbox"/> Élevé, médicaments critiques
Le risque pour la santé du patient d'une pénurie du médicament en l'absence d'alternative thérapeutique :	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Élevé
Le risque d'absence d'alternatives est :	<input type="checkbox"/> Faible, ≥ 2 alternatives disponibles <input type="checkbox"/> Moyen, < 2 alternatives disponibles <input type="checkbox"/> Élevé, aucune alternative disponible
La probabilité de survenue d'une pénurie est :	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Élevé
Des actions supplémentaires doivent être mises en place (A minima si le risque de pénurie pour le patient est moyen à élevé)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Le stock de sécurité est de :	Nombre mois, soit Nombre unités
Depuis les deux dernières années, le nombre recensé de :	
Risques de pénurie est de :	Nombre
Pénurie est de :	Nombre

Rédigé par :	Date et signature
Approuvé par :	Date et signature

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 2 / 7
----------------------	--	--------------------------------

Introduction

En cas de révision du PGP, ajouter : Le plan de gestion des pénuries a été réalisé en MOIS ANNÉE. Ce plan de gestion des pénuries a conclu que l'impact d'une pénurie pour DÉNOMINATION SPÉCIALITÉ est CONCLUSION RISQUE (REFERENCE VERSION daté de MOIS ANNÉE).

Préciser le contexte de révision : Le plan de gestion des pénuries est revu annuellement / préciser si autre.

Si un seul PGP pour plusieurs spécialités, justifier pourquoi.

A. Informations minimales sur la spécialité

Informations générales	
Nom et adresse de l'exploitant	
Nom et poste du contact	
Téléphone	
Courriel	
Dénomination de la spécialité	Dosage, nom, forme pharmaceutique
Liste des présentations commercialisées (codes CIP)	
DCI	
Groupe Pharmaceutique - code ATC	
Durée de conservation	
Indication(s) et usages	Indication 1 Indication 2
Usage(s) hors AMM documenté(s)	Non applicable / Préciser
Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur	Non applicable / Préciser
Conditions de substitution	

Distribution de la spécialité

En France

Canal de distribution	Part de marché (%)	Volume moyen mensuel de vente (Nombre d'unités)
Ville		
Hôpital		

Distribution de la même spécialité en dehors de la France

Union européenne (UE)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Non applicable / Lister les pays où la spécialité est distribuée
Non UE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Non applicable / Lister les pays où la spécialité est distribuée

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 3 / 7
----------------------	--	--------------------------------

Impact sur la santé du patient d'une rupture de la spécialité

Mise en jeu du pronostic vital des patients	A court terme : quelques heures à quelques jours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	A moyen terme : semaines ou mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie :		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

L'impact sur la santé du patient d'une rupture de la spécialité est *FAIBLE/MOYEN/ÉLEVÉ*.

Résumer l'analyse de risque et justifier la cotation. Préciser quels sont les impacts sur les patients et sur l'organisation des soins d'une pénurie du produit.

(Cf Annexe 1)

Alternatives disponibles

Pour chaque indication de la spécialité, sont évalués les produits alternatifs disponibles selon 4 critères : leur principe actif et dosage, la forme pharmaceutique, la clinique et la sécurité ainsi que l'intervention des professionnels de santé.

(Cf Annexe 1 et Annexe 2)

Donner le nombre d'alternatives thérapeutiques disponible pour chaque indication. Décrire les risques impliqués par leur utilisation. Préciser s'il existe des alternatives thérapeutiques identiques à la spécialité.

Si un produit doit être importé, *ajouter en annexe la fiche de demande d'importation pré-remplie*.

Si un produit est identique et qu'il appartient à l'EPE, préciser : S'il est possible de le réalouer ? En quelle quantité ? Sous quelle forme (Conditionnement primaire ou boîte e.g.) ?

Conclusion sur le risque encouru par les patients d'une pénurie de la spécialité

Au vu de l'impact sur le patient d'une pénurie de la *SPECIALITE* et des *NOMBRE* alternatives disponibles. Le médicament est jugé comme un *MEDICAMENT CRITIQUE/MEDICAMENT À RISQUE / AUTRES MÉDICAMENTS*.

(Cf Annexe 1)

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 4 / 7
----------------------	--	--------------------------------

B. Élément de fragilité identifié lors de l'analyse de risque tout au long de la supply chain de la fabrication à la distribution sur le marché

Description et analyse de risque

La production de la *DENOMINATION SPECIALITE* est composée de *NOMBRE* étapes. Le délai incompressible de production soit le délai d'attente pour lancer une production supplémentaire du produit est de *DURÉE* semaines.

(Cf Annexe 1 et Annexe 3).

Ajouter en annexe la cartographie de la chaîne de production.

LISTE DES COMPOSANTS CRITIQUES

Composants critiques	Sources d'approvisionnement	Statut	Cotation du risque	Risque identifié
Substance active	Nom et adresse du site de fabrication / fournisseur	<input type="checkbox"/> Enregistré dans l'AMM <input type="checkbox"/> En cours d'enregistrement dans l'AMM	Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Excipient 1	Nom et adresse du site de fabrication / fournisseur	<input type="checkbox"/> Enregistré dans l'AMM <input type="checkbox"/> En cours d'enregistrement dans l'AMM	Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Composant critique 1	Nom et adresse du site de fabrication / fournisseur	<input type="checkbox"/> Enregistré dans l'AMM <input checked="" type="checkbox"/> En cours d'enregistrement dans l'AMM	Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s

LISTE DES ETAPES DE FABRICATION, D'APPROVISIONNEMENT ET DE DISTRIBUTION DU PRODUIT FINI

Etapes de la fabrication / sous-traitance	Nom et adresse du site de l'étape	Statut	Cotation du risque	Risque identifié
Site de fabrication 1	Nom et adresse du site	<input type="checkbox"/> Enregistré dans l'AMM <input type="checkbox"/> En cours d'enregistrement dans l'AMM	Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Site de libération	Nom et adresse du site	<input type="checkbox"/> Enregistré dans l'AMM <input type="checkbox"/> En cours d'enregistrement dans l'AMM	Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Site distributeur / circuits	Nom et adresse du site		Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Dépositaire	Nom et adresse du site		Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s
Éléments de marché, variabilité de la demande, saisonnalité, volumes etc.			Faible Moyen Élevé	Description du/des risque/s identifié/s

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 5 / 7
----------------------	--	--------------------------------

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité

D'après l'analyse de risque de la chaîne d'approvisionnement du médicament, le risque de survenue d'une pénurie est FAIBLE/MOYEN/ELEVE.

Préciser les risques les plus importants et si des actions vont être mises en place. Si des actions ne sont pas mises en place, préciser en la raison.

(Cf. Annexe 1, Annexe 3 et Annexe 4).

C. Mesures en place visant à prévenir et gérer les ruptures de stock et limiter l'impact des tensions voire des ruptures de stock en France

1) Surveillance et prévention

La procédure du PCA définit : le système de surveillance des risques de rupture et/ou de rupture ainsi que la chaîne d'alerte de communication interne au laboratoire (laboratoire et maison-mère) et externe.

Ajouter en annexe la procédure du PCA.

Les mesures de sécurisation sont précisées dans la procédure du PCA et dans l'analyse de risque de la chaîne d'approvisionnement : Résumer les mesures prises. Préciser l'existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières ou de la spécialité pharmaceutique.

(Cf. Annexe 3 et Annexe 4)

Le stock de sécurité a été mis en place en MOIS ANNEE, chez NOM DU SITE situé à ADRESSE.

Préciser la référence du CC ayant permis l'établissement du stock de sécurité. Justifier le choix de la méthode d'établissement du stock de sécurité : temps de cycle, produit saisonnier ou non, quantité minimale de commande, fiabilité de la chaîne d'approvisionnement, importance du produit/impact potentiel d'une rupture etc. Préciser et justifier la fréquence d'audit du dépositaire. Préciser les méthodes de calcul du seuil d'alerte et d'action.

Présentation (une ligne par présentation et par canal si nécessaire)	Nom et adresse du site de stockage	Stock destiné au marché national (Unités)	Consommation moyenne mensuelle (Unités)	Stock de sécurité (Mois) ¹	Délai incompressible de production (jours)	Seuil d'alerte ² (XXX)	Seuil d'action ³ (XXX)	Stock à isoler pour les dépannages d'urgence (Unités)

¹ Stock de sécurité : Stock de couverture minimum.

Méthode de calcul du stock de sécurité : Consommation moyenne mensuelle × Stock de sécurité

² Seuil d'alerte : Niveau de stock à partir duquel des mesures de blocage de remobilisation des stocks de contingement sont mises en place.

³ Seuil d'action : Niveau de stock à partir duquel les dépannages d'urgence sont mis en œuvre et le recours à des alternatives thérapeutiques est proposé

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 6 / 7
----------------------	--	--------------------------------

2) Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement si elle devenait effective

La procédure du PCA définit les actions pouvant être mises en œuvre pallier la rupture d'approvisionnement si elle devenait effective.

Ajouter en annexe la procédure du PCA.

Mesures	Actions	Description
Communication externe	<input type="checkbox"/> Numéro vert cas exceptionnel	Préciser le numéro Ajouter en annexe la FAQ utilisée par le centre d'appel
	<input type="checkbox"/> Mailing / Lettre d'information	Préciser la/les cible/s : professionnels de santé, société savante, association de patients, grossiste-répartiteurs etc. Nature des informations : modalités de gestion, mise en garde, recommandations de changement de traitement etc. Ajouter en annexe un modèle de mailing / lettre d'information par cible
	<input type="checkbox"/> Communiqué de presse	Non applicable / Ajouter en annexe un modèle de communiqué de presse
	<input type="checkbox"/> Fiche RS - ANSM	Ajouter en annexe le formulaire de demande de mise en ligne d'une fiche RS préremplie
Gestion du stock	<input type="checkbox"/> Contingement quantitatif	
	<input type="checkbox"/> Contingement qualitatif	
	<input type="checkbox"/> Restriction ou modification du circuit de distribution	
	<input type="checkbox"/> Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée	
	<input type="checkbox"/> Dépannage d'urgence	Ajouter en annexe le formulaire de dépannage d'urgence
Alternatives thérapeutiques (Cf. 1.4. ALTERNATIVES DISPONIBLES)	<input type="checkbox"/> Alternative disponible en France	Préciser lesquelles et pour quel canal de distribution
	Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (recours à des stocks d'autres marchés) :	
	<input type="checkbox"/> Mise à disposition <input type="checkbox"/> Importation	
	Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés pour le marché français :	Préciser le nom de la spécialité, le type d'AMM, si la spécialité est identique ou non. Si non, préciser les différences
	<input type="checkbox"/> Mise à disposition <input type="checkbox"/> Importation	
Autres	<input type="checkbox"/> Autres	Non applicable / Exemple : interruption des publicités...

Logo de l'entreprise	Nom procédure DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) NOM DU LABORATOIRE	Référence du PGP Page 7 / 7
----------------------	--	--------------------------------

3) Historique des antécédents de ruptures et de risques de ruptures de stock de la spécialité au cours des deux dernières années.

Référence Trustmed rupture / risque de rupture (une ligne par rupture / risque de rupture)	Date de signalement	Durée	Analyse des causes	Actions mises en place	Retour d'expérience
				Recours au stock de sécurité : fréquence, nombre d'unités sollicitées Adéquation des mesures mises en œuvre	Adéquation et efficacité des actions mises en œuvre.

Consigner les informations connues et les rapports 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

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.

Résumer les actions envisagées et mises en place à partir de l'expérience acquise, des audits et inspections etc. Préciser si d'autres sites de fabrication de matières premières ou de produits finis ont été envisagés.

(Cf. Annexe 4)

E. Périodicité de revue du PGP

Le plan de gestion des pénuries est revu *a minima* annuellement.

Référence	N° de version	Commentaire
Référence	00	Création
Référence	01	Préciser les modifications apportées

Annexe 1 : Méthode d'analyse de risque de l'impact des pénuries sur les patients

1. Évaluer l'usage thérapeutique de la spécialité

Cotation	Indication	Perte de chance en cas d'interruption du traitement
Faible	Autres indications	Est incommode
Moyen	Implications sérieuses dans la santé individuelle et public. Indication dans le traitement : - Des maladies chroniques sévèrement limitantes, - De groupe de patients vulnérables (pédiatriques) - De groupe de patients ou de maladies ou un changement de traitement est associé à des difficultés particulières, - Et la prévention de maladies à déclarations obligatoires.	Ne provoque pas le décès mais il y a des risques de : - Progression irréversible de la maladie, - Hospitalisation - Intensification du traitement, - Risque de rechute ou de progression de la maladie en cas de suspension.
Élevé	Fait partie d'un programme national de lutte contre la maladie (campagne de vaccination). Indications ayant des implications graves dont l'issue est potentiellement fatale pour le traitement : D'affections aiguës générales et/ou spécifiques mettant en jeu le pronostic vital. D'affections évoluant de manière irréversible. Le traitement doit être pris dans un court laps de temps (immédiatement) ou à intervalles réguliers.	Mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme, potentiellement fatal. Peut constituer une menace immédiate. Représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou de l'évolution potentielle de la maladie (entraîne un handicap grave). Dégâts irréversibles sévères

2. Évaluer la disponibilité d'alternative thérapeutique

Paramètres	Faible	Moyen	Élevé
Principe actif (PA), dosage et présentation	Même PA et même dosage Utilisation d'un PA alternatif bien établi.	PA du même groupe thérapeutique ou ATC ou pharmacologique. Utilisation d'autres dosages ou d'autres schémas posologiques.	PA ou la combinaison de PA à une pharmacologie unique et il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.
Forme pharmaceutique (FP)	Même forme pharmaceutique. Autre forme pharmaceutique mais avec la même voie d'administration.	Utilisation d'autres forme pharmaceutique ou d'autres voies d'administration, des préparations extemporanées ou maison.	La FP ne peut pas être utilisée par l'ensemble de la population cible (ex : excipient à effet notoire, forme orale solide, poids insuffisant) [1].
Clinique et sécurité	Alternative possible cliniquement. Pas d'impact sur la sécurité du patient.	Effet thérapeutique identique, égal ou similaire.	Indice thérapeutique plus bas que le traitement initial. Présente des effets indésirables graves, irréversibles ou incurables supplémentaires par rapport au traitement initial. Peut entraîner des complications mettant en jeu le pronostic vital. Le changement pour le traitement alternatif ne peut pas être réalisé dans un délai court pour des raisons cliniques (dégradation des résultats cliniques, échecs thérapeutiques retard dans l'instauration du traitement, contrôle compromis de la maladie, diminution de l'efficacité, nécessité d'une surveillance supplémentaire). Ne répond pas aux besoins cliniques de l'ensemble de la population cible, un groupe de patient ne peut pas utiliser le traitement alternatif, car contre-indiqué. Population vulnérable : nouveau-nés, ou en raison de problèmes tels que la maladie, l'âge, la situation sociale ou l'accès aux services.
Intervention des professionnels de santé	Nécessite peu ou pas d'intervention du personnel médical. La substitution du PA alternatif peut être réalisée par les pharmaciens sans l'intervention des médecins (généraliste, biosimilaire (149)).	Possible mais nécessite l'intervention du personnel médical. La substitution ne peut être effectuée par les pharmaciens sans l'intervention d'un médecin (biosimilaire (149)). Ne nécessite pas de passer de l'auto-administration à l'administration en milieu hospitalier.	Nécessite des consultations cliniques approfondies qui ne s'appliquent pas aux indications à haut risque. Le changement pour l'alternative ne peut pas être réalisé dans un délai court pour des raisons d'organisation des soins (ex : nécessite un rendez-vous avec un spécialiste différent qui lui seul peut prescrire le traitement). Nécessite de passer de l'auto-administration à l'administration en milieu hospitalier (ex : sous-cutané à IV).

Cotation	Faible	Moyen	Élevé
Définition des risques	Plus de deux alternatives : - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation faible	Au moins deux alternatives : - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation moyen	Pas d'alternative possible. Ou une seule alternative disponible : - au niveau 4 ou 5 de classe ATC - ou avec un risque d'utilisation moyen

3. Évaluer l'impact d'une pénurie de la spécialité sur le patient

Critère 2 Disponibilité d'alternative	Critère 1 Usage thérapeutique			
	Risque élevé	Risque moyen	Risque faible	
	Risque élevé	Risque moyen	Risque faible	
	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen	
	Risque faible	Risque moyen	Risque faible	

4. Évaluer la probabilité d'apparition d'une pénurie (AMDEC)

Cotation	Fréquence	Gravité (142)	DéTECTABILITÉ (151)
2	Une fois par an	Pas de risque d'effet indésirable ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain Exemple : Défaut uniquement esthétique du médicament	Systématiquement détectable > 95% Exemple : Automatisation
4	Une fois par mois	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain faible Exemple : Pénurie d'un fournisseur d'excipient mais fournisseur alternatif toujours fonctionnel	Détection modérée Entre 20 et 95% Exemple : Contrôle statistique
6	Une fois par semaine	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain majeur Exemple : Défaut qualité récurrent lors de la production ayant suscité plusieurs rappels de lot	Peu détecté < 20% Exemple : Contrôle manuel
8	Au moins une fois par jour	Risque d'effet indésirable et/ou d'impact sur la qualité du produit et/ou d'impact sur la supply chain critique Exemple : Pénurie du seul fournisseur de principe actif	Indétectable < 1% Exemple : Pas de contrôle

Gravité	Criticité : score final d'évaluation du risque			
× Fréquence	Criticité = Détection × Fréquence × Gravité			
64	128	256	384	512
48	96	192	288	384
36	72	144	216	288
32	64	128	192	256
24	48	96	144	192
16	32	64	96	128
12	24	48	72	96
8	16	32	48	64
4	8	16	24	32
DéTECTABILITÉ	2	4	6	8

Classement des risques	Cotation	Niveau d'acceptabilité du risque et mise en place de mesures supplémentaires
Faible	Cotation de 8 à 72	Risque accepté : peut être réduit aussi bas que raisonnablement possible, en considérant le ratio coût/bénéfice
Moyen	Cotation de 96 à 192	Risque généralement acceptable, doit être réduit aussi bas que raisonnablement possible.
Élevé	Cotation de 216 à 512	Risque généralement inacceptable, doit être réduit. Renforcement du suivi jusqu'à retour à la normale de la situation (142)

Annexe 1 : Méthode d'analyse de risque de l'impact des pénuries sur les patients

5. Évaluer le risque de pénurie pour le patient

		Probabilité d'une pénurie		
		Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Impact sur le patient d'une pénurie du médicament	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé	Risque moyen
	Risque moyen	Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
	Risque faible	Risque moyen	Risque faible	Risque faible



Classement des risques	Niveau d'acceptabilité du risque et mise en place de mesures supplémentaires
Risque faible	Risque accepté : peut être réduit aussi bas que raisonnablement possible, en considérant le ratio coût/bénéfice
Risque moyen	Risque généralement acceptable , doit être réduit aussi bas que raisonnablement possible.
Risque élevé	Risque généralement inacceptable , doit être réduit Renforcement du suivi jusqu'à retour à la normale de la situation (142)

Annexe 2 : Analyse de risque pour les alternatives

Évaluation des alternatives à : DENOMINATION DE LA SPECIALITE (DOSAGE, NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) – LABORATOIRE Pour Indication 1
--

Analyse de risque															
Information générale						Principe actif et dosage		Forme pharmaceutique		Clinique et sécurité		Intervention du professionnel de santé			
Dénomination de la spécialité	Laboratoire	Pays de distribution *	DCI et classe ATC	Dose minimale d'utilisation (mg)	Dose Maximale d'utilisation (mg)	Description	Cotation	Description	Cotation	Description	Cotation	Description	Cotation	Risque	Commentaire **
Spécialité de l'EPE	Nom et adresse	France UE : préciser le/les pays Hors UE : préciser le/les pays					Faible Moyen Élevé		Faible Moyen Élevé		Faible Moyen Élevé	Conditions de substitution, canal de distribution (ville / hôpital)	Faible Moyen Élevé	Faible Moyen Élevé	
Alternative 1															
Alternative 2															

* Si alternative n'est pas disponible en France, préciser : le type d'AMM

** Préciser si le produit est identique. Si un produit doit être importé, **ajouter en annexe la fiche de demande d'importation pré-remplie.**

Préciser si un produit est identique et qu'il appartient à l'EPE : S'il est possible de le réallouer ? En quelle quantité ? Sous quelle forme (Conditionnement primaire ou boîte e.g.) ?

Annexe 3 : Analyse de risque de la chaîne d'approvisionnement

Grille de cotation pour l'analyse de risque via AMDEC										
Référence de la procédure et N° version										
Étape du processus / fonction	Évènement	Risque	Évaluation				Causes potentielles	Actions correctives / préventives	Responsable	Date de mise en place
			$Détection (D) \times Fréquence (F) \times Gravité (G) = Criticité$							
			D	F	G	Criticité				
Approvisionnement et fabrication des substances actives	Décrire	Décrire	Faible Moyen Élevé	Faible Moyen Élevé	Faible Moyen Élevé	Faible Moyen Élevé	Décrire	Décrire les actions pour réduire le score de criticité. Indiquer les références des CAPA /CC des actions mises en place	Nommer	JJ/MM/AAAA
Approvisionnement et fabrication des autres composants critiques (excipients, dispositifs intégrés à la spécialité etc.)										
Processus de fabrication du produit fini (risques particuliers, étapes critiques)										
Chaîne d'approvisionnement du produit fini										
Élément de marché, variabilité etc.										

Score global de l'analyse de risque	Faible Moyen Élevé
-------------------------------------	--------------------------

Annexe 4 : Historique des CAPA/CC pour réduire les risques de pénuries

Référence CAPA/CC (une ligne par référence de CAPA / CC)	Description	Date de création	Responsable du CAPA / CC	Date de réalisation	Évaluation de l'efficacité du CAPA/CC	Commentaire
REFERENCE CAPA / CC 1	<i>Quel est l'objectif du CAPA/CC ? Quel est le contexte de sa mise en place ? Quel était le niveau du risque initial ?</i>	JJ/MM/AAAA	Nommer	JJ/MM/AAAA	Efficace / Inefficace	<i>Préciser raison du retard de la mise en place du CAPA/CC Justifier pourquoi le CAPA/CC est efficace ou non et les mesures prises en conséquence.</i>

Page : 1/1

Annexe 7 : Liste des éléments déclencheurs, et services responsables du processus de gestion des PGP et/ou de PCA

Service	Éléments déclencheurs
Assurance Qualité (27,142)	<p>Système Qualité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revue annuelle PGP - Retour sur le PGP lors d'inspections et/ou d'audits - Évaluation de la gestion de la /des dernière(s) pénurie(s) - Nouveaux risques sur la qualité du produit ou sa disponibilité - Revue annuelle qualité produit - Évènements qualité : déviation, CC, CAPA, réclamation qualité, déclaration de pharmacovigilance, écarts d'audit et/ou d'inspection - Informations extraites du tableau de suivi des signaux de pénurie - Historique des pénuries - Retour des formations - Revue des indicateurs qualité - Pénurie d'une alternative médicamenteuse - DP-rupture <p>Fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alerte du fournisseur : atteinte de la capacité de livraison / production / qualité - Ecarts d'audits et d'inspections - Fermeture d'une installation ou retrait du certificat BPF/BPDG (142) - Mise à jour / Nouveau contrat qualité fournisseur (142)
Service client	<p>Alerte d'une indisponibilité via DP-rupture, les professionnels de santé, les patients, l'ANSM (172)</p> <p>Alerte d'un retard de livraison</p> <p>Mise à jour ou nouveau contrat qualité client</p> <p>Mise à jour contrat appel d'offre</p>
Réglementaire	<p>Mise à jour ou nouvelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Législation ayant un impact sur le produit - Recommandation des autorités de santé - Indication (142) <p>Approbation d'un nouveau marché (142)</p> <p>Approbation d'une nouvelle alternative ou d'un produit sans AMM (142)</p>
Médical (143)	<p>Mise à jour ou nouvelle recommandation de prescription</p> <p>Mise à jour ou nouveau usage hors AMM : réconciliations de pharmacovigilance et des comités de bon usage (143)</p> <p>Mise à jour ou nouvel accès dérogatoires (<i>accès précoce, accès compassionnel, cadres de prescription compassionnelle</i>) : certificats de conformité et le dossier réglementaire déposé à l'ANSM (143)</p>
Logistique et/ou Marché	<p>Suivi du stock :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du chiffre de vente des 12 mois précédents - Variation des prévisions de consommation et/ou de la consommation en médicament (<i>niveau de stock inférieur au stock de sécurité, commandes inhabituelles</i>) (141,142) - Perturbation des livraisons des matières premières / produits intermédiaires / produits finis (<i>pénurie, problème logistique, fermeture des frontières</i>) (141) - Mise à jour / nouveau contrat qualité dépositaires/lieu de stockage <p>Marché :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stock physique et/ou stock de sécurité inférieur à la cible

Annexe 8 : Résumé des outils qualité (173)

Outils qualité	Description
Feuille de relevé des données	Document structuré (papier ou numérique) permettant de recueillir méthodiquement et systématiquement des informations. Les données relevées peuvent être quantitatives, qualitatives. Elles peuvent ensuite être exploitées pour aider à prendre une décision.
Diagramme de Pareto	Histogramme classant les causes d'un problème en ordre décroissant, afin de mettre en évidence les causes principales. Il s'appuie sur la loi empirique du 80/20 : 20% des causes expliquent souvent 80% des conséquences.
Diagramme des causes et de leurs effets - 6M - Ishikawa	Outil d'analyse et d'aide à la résolution de problème qui permet à partir d'un effet. Elle présente et structure les causes qui conduisent à une situation problématique : Matière, Main d'œuvre, Matériel, Méthodes, Milieu, Mesure.
Brainstormings	Permet en réunion, de collecter des données pour identifier des causes de dysfonctionnement et rechercher des solutions.
QQOQCCP	Technique de structuration et de description, sur la base des questions suivantes : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? Il permet de comprendre et d'analyser une situation pour éviter l'oubli d'un élément.
5 pourquoi	Permet d'explorer les causes racines d'un problème en se posant 5 fois la question de pourquoi est apparu le problème.
Logigramme	Le logigramme est une représentation linéaire simple de l'enchaînement des différentes étapes qui constituent un processus donné. C'est un outil de visualisation permettant de clarifier et améliorer un processus.
DMAIC	C'est une méthode d'amélioration continue 5 étapes : Définir : Décrire et délimiter le processus et ses objectifs. Les outils qualité utilisés sont : QQOQCCP, Processus SIPOC. Mesurer : Cartographier le processus et collecter les données pour mesurer sa performance et la confronter aux objectifs fixés. Les outils qualité utilisés sont : Ishikawa, 5 pourquoi, audits internes, entretiens, indicateurs qualité. Analyser : Comprendre le processus et ses dysfonctionnements. Les outils qualité utilisés sont : AMDEC, analyse des écarts entre la réalité et les objectifs, Ishikawa. Améliorer (Improve) : Rechercher, valider et déployer des solutions pour améliorer le processus. Les outils qualité utilisés sont : brainstorming, Ishikawa, AMDEC Contrôler : Mettre en place des moyens de contrôle des actions déployées pour suivre leurs résultats et évaluer leurs effets. Les outils qualité utilisés sont : Indicateurs qualité, AMDEC

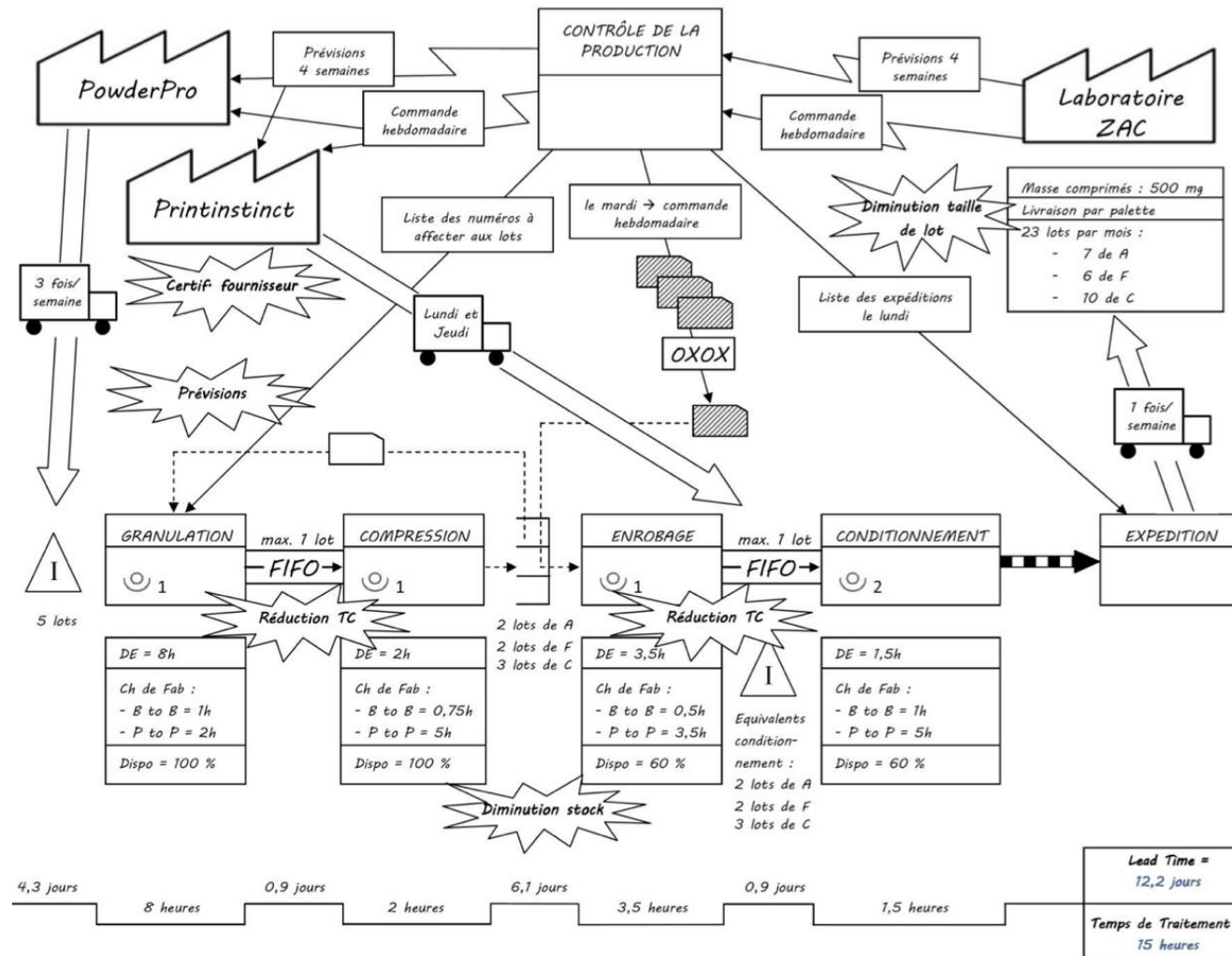
Annexe 9 : Support à l'évaluation du risque de tension ou rupture d'approvisionnement entre les fournisseurs et l'exploitant proposé par le LEEM en juillet 2021 (143)

Eléments 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 (1, 2, 3, 4) laboratoire	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	PROCESSUS DE FABRICATION: - Disponibilité des composants et intermédiaires - Robustesse / sensibilité du procédé (ex. étapes critiques), historique défauts qualité... Fournisseurs ACTIFS: - 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... ALTERNATIVES: - 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 suffisamment efficaces 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)	- 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	FRAGMENTATION - Clarté/complexité de la supply chain : Mapping bien établi et connu ? Nombre de sites intervenants, sous-traitance en chaîne... SITES FABRICANTS ACTIFS : - 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... ALTERNATIVES: - 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	
Eléments de marché, variabilité...	- 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. défaillance d'un 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.	Eléments de marché, variabilité	

Annexe 10 : Liste non exhaustive de questions pour décrire l'évènement, ses conséquences et sa probabilité d'aggravation (118,174)

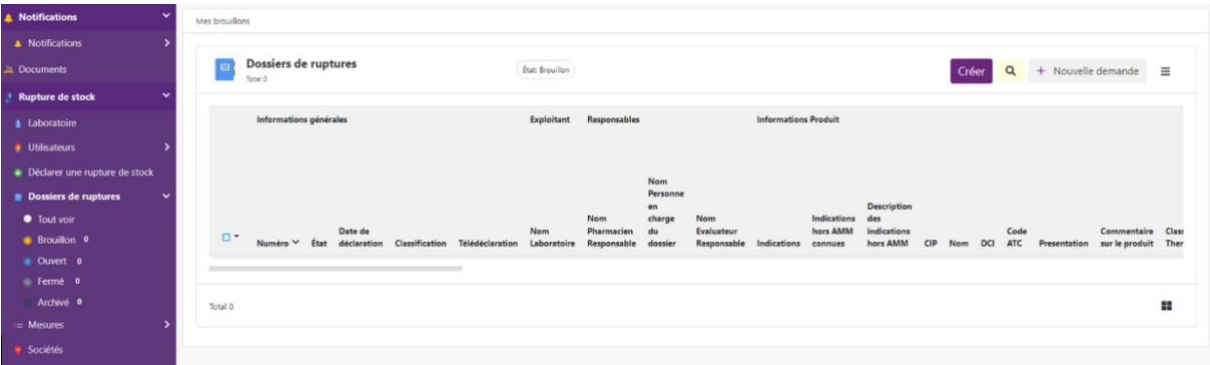
Description	Questions
De l'évènement (selon méthode QQQQCCP)	<p>Qui a constaté le problème ?</p> <p>Quelle(s) étape(s) de la chaîne du médicament est (sont) concernée(s) ?</p> <p>Quel est le problème ?</p> <p>Quand le problème a-t-il été constaté ? Depuis quand le problème existe-t-il ?</p> <p>Comment a-t-il été détecté ?</p> <p>Quelle est l'étendue du problème : nombre de lot, nombre de spécialités ?</p> <p>Est-ce que l'origine du problème a été identifiée ?</p>
Sévérité de l'évènement	<p>Qu'est-ce qui peut mal tourner ?</p> <p>Quelle est l'étendue du problème : nombre de lot, nombre de spécialités ?</p> <p>Quel impact sur le patient ?</p> <p>Quelle est la durée potentielle de ce problème ?</p> <p>Quelle est la durée potentielle de la pénurie ?</p> <p>Quel est l'impact sur le délai de mise à disposition du médicament ?</p> <p>Est-ce qu'il y a besoin de faire le retrait d'un ou plusieurs lots ?</p> <p>Les stocks actuels et de sécurité sont-ils en capacité de couvrir les besoins du marché actuel ?</p>
Probabilité d'aggravation de l'évènement	<p>Est-ce que la cause de l'évènement est réglable et si oui en combien de temps ?</p> <p>Quelle est la probabilité que la situation s'aggrave ?</p>
Détectabilité d'aggravation de l'évènement	<p>Est-ce qu'il est possible de contacter les acteurs pour en savoir plus sur la situation ?</p> <p>Est-il possible de détecter une aggravation de la situation ?</p>
CAPA évaluation	<p>Y-a-t-il une probabilité de mettre en place des actions pour limiter le risque dans les délais impartis ?</p>

Annexe 11: Exemple de carte de flux de valeur pour la fabrication de comprimé extrait de la thèse de D. Garnier (175)



Annexe 12 : Capture d'écrans du site Trustmed

Image ci-dessous : Menu du site Trustmed



Images ci-dessous : Ouverture d'un dossier de rupture

Dossier de rupture : DRAFT-12588 [Enregistrer] [Enregistrer & Fermer] [Transmettre le dossier] [Fermer]

Informations générales

Classification * [dropdown] [?] Télédéclaration [input]

Responsables

Nom Pharmacie Responsable [input] [?] [Nom Personne en charge du dossier] [input] [?]

Informations Produit

CIP * [input] [?] Nom [input] [?]

Présentation [input] [?] DCI [input] [?]

Code ATC [input] [?] Indications * [input] [?]

Classe Thérapeutique [input] [?]

Indications hors AMM connues * [radio] Oui [radio] Non [?]

Commentaire sur le produit [input] [?]

Lieu de Fabrication

Nom Lieu de fabrication * [input] [?] [?]

Adresse Lieu de fabrication [input] [?]

Code Postal Lieu de fabrication [input] [?]

Ville Lieu de fabrication [input] [?]

Pays Lieu de fabrication [input] [?]

Lieu de conditionnement

Nom Lieu de conditionnement * [input] [?] [?]

Adresse Lieu de conditionnement [input] [?]

Code Postal Lieu de conditionnement [input] [?]

Ville Lieu de conditionnement [input] [?]

Pays Lieu de conditionnement [input] [?]

Lieu de libération

Nom Lieu de libération * [input] [?] [?]

Adresse Lieu de libération [input] [?]

Code Postal Lieu de libération [input] [?]

Ville Lieu de libération [input] [?]

Pays Lieu de libération [input] [?]

[Enregistrer] [Enregistrer & Fermer] [Transmettre le dossier] [Fermer]

Distribution Enregistrer Enregistrer & Fermer Transmettre le dossier Fermer

Circuit de distribution *

Volume moyen Ventes Mensuelles Ville (boîtes) ? Volume moyen Ventes Mensuelles Hôpital (boîtes) ? Volume moyen Ventes mensuelles Commun (boîtes) ?

Parts Marché Ville Inconnue ☒ Oui ☐ Non Parts Marché Ville ? Parts Marché Hôpital Inconnue ☒ Oui ☐ Non Parts Marché Hôpital ?

Distribution UE hors France ? Distribution hors UE ?

Rupture / Tension

Circuit en difficulté *

☐ Ville ☐ Hôpital

Causes Rupture Total 0 Créer en liste Editer la liste

Type	Précisions
Total 0	

PGP Enregistrer Enregistrer & Fermer Transmettre le dossier Fermer

☐ Oui ☒ Non ? Justification absence PGP *

Stock Décret

Report vers générique en ville ☐ Oui ☒ Non ? Report vers générique en hôpital ☐ Oui ☒ Non ? Report vers autres dosages en ville ☐ Oui ☒ Non ?

Report vers autres dosages en hôpital ☐ Oui ☒ Non ? Report vers d'autres DCI en ville ☐ Oui ☒ Non ? Report vers d'autres DCI en hôpital ☐ Oui ☒ Non ?

Report vers une autre présentation ☐ Oui ☒ Non ? Alternative ? Commentaire Général ?

Image ci-dessous : Mesures disponibles pour gérer la pénurie, questions / pièces jointes / historique et exports collaborateurs notifiés

Mesures

- Déclaration de stock de réapprovisionnement
- Contingentement Quantitatif
- Contingentement Qualitatif
- Stock de dépannage
- Restriction Distribution
- Flexibilité réglementaire
- Piste d'importation
- Autorisations d'importation
- Mise à disposition
- Question
- Pièces Jointes
- Historique 1
- Exports
- Collaborateurs notifiés

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

PRIGOT Barbara

Mise en place du plan de gestion de pénurie des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant

RÉSUMÉ

Entre 2014 et 2024, le nombre de pénurie de médicament a été multipliée par 5 en France. Les pénuries mettent en péril l'accès au soin et la qualité de prise en charge des patients.

Les causes des pénuries sont multifactorielles. Leurs complexités s'expliquent par le nombre important d'acteurs impliqués dans la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Des réglementations sur les pénuries ont été mises en place en Europe. Seulement les politiques et les exigences en termes de gestion des pénuries sont loin d'être harmonisés entre les états membres. La France, a rendu obligatoire pour les exploitants de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur le plan de gestion des pénuries et le plan de continuité des activités.

Dans ce contexte, cette thèse propose une méthode de mise en place du plan de gestion des pénuries pour répondre aux exigences réglementaires croissantes.

Mots-clés : pénurie, plan de gestion des pénuries, plan de continuité des activités, contingentement, médicament, médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, entreprise pharmaceutique exploitante, France, stock de sécurité

Implementation of a shortage prevention plan for Major Therapeutic Interest drugs in a pharmaceutical laboratory

ABSTRACT

Between 2014 and 2024, the number of drug shortages in France have encountered a fivefold increase. Shortages jeopardize access to treatment and the quality of patient care.

The causes of shortages are multifactorial. Their complexity is due to the considerable number of stakeholders involved in the drug supply chain.

Shortage regulations have been introduced in Europe. However, policies and requirements in terms of shortage management are far from harmonized between member states. France has made mandatory for industrial "exploitants" of a major therapeutic interest drug to make shortage management plan and shortage mitigation plan.

In this context, this thesis proposes a method for implementing a shortage management plan to meet growing regulatory requirements.

Keywords : shortage, shortage prevention plan, shortage mitigation plan, contingency, drugs, major therapeutic interest drugs, pharmaceutical laboratory exploitant, France, stock piling