

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2018**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
Le lundi 17 décembre 2018 à POITIERS  
par Mademoiselle LANTIER Lorraine  
née le 5 Juin 1989

Aspects réglementaires d'une cessation temporaire de commercialisation menant  
à une pénurie de médicaments commercialisés en Europe

Composition du jury :

Présidente : Madame le Professeur Stéphanie RAGOT,  
PU-PH – Epidémiologie et Santé publique, Poitiers

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER,  
Professeur des Universités – Galénique, Poitiers

Madame le Docteur Nancy HARVEL,  
Pharmacien – Directeur Affaires Pharmaceutiques et Qualité,  
Laboratoire Delbert, Paris

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER



## Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

### PHARMACIE

#### Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

#### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

#### AHU

- BINSON Guillaume

#### PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

#### Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

#### Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

# Remerciements

**A Madame le Professeur Stéphanie RAGOT,**

pour la qualité de vos enseignements et pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans la réalisation de ce travail l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER,**

pour me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour la qualité de vos enseignements, votre disponibilité, et vos conseils avisés qui ont été très précieux pour moi. Je vous en suis très reconnaissante. Vous m'avez accompagné à différents moments de mon parcours étudiant, et je suis très heureuse que vous soyez présent, encore une fois, afin d'assister à sa conclusion. Recevez mes sincères remerciements, et l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Nancy HARVEL,**

d'avoir très gentiment accepté d'être membre de mon jury de thèse. Pour tes conseils et encouragements bienveillants durant mon stage de 5ème année de pharmacie. J'ai gardé un excellent souvenir de cette période C'est à tes côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire. Merci pour tout ce que tu m'as appris. C'est un honneur que tu sois là aujourd'hui.

\*\*\*

**A Monsieur le Professeur André Tartar,**

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre disponibilité et votre aide durant ma phase de recherche, je vous en remercie.

**A Madame le Docteur Maguelone Le Roy,**

pour m'avoir proposé de façon indirecte ce sujet rempli d'intérêt et pour tes enseignements au cours de mon stage de 6ème année de pharmacie. Merci également pour ton accueil bienveillant et ta disponibilité.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe pédagogique de la faculté de Pharmacie de Poitiers ainsi que celle du master AREIPS (de la faculté de Pharmacie de Lille) pour leurs apports théoriques tout au long de ma formation.

\*\*\*

### **A ma famille,**

A mes parents, qui m'ont toujours encouragée et accompagnée dans mes études et dans mes choix. Pour votre soutien indéfectible tout au long de ces années, votre aide et votre amour. Tout simplement merci pour tout ce que vous faites pour moi. Je vous dois en grande partie ma réussite, je vous serai éternellement reconnaissante, et c'est de tout mon cœur que je vous dédie cette thèse.

A mes frères, pour votre soutien, votre présence et pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Mamie, pour ta gentillesse, ta force de vie et ton soutien.

A Bon-papa et Papi, qui nous ont quittés trop tôt et dont je garde un précieux souvenir. Je pense à vous avec émotion.

A ma grand-mère maternelle, que je n'ai pas connue mais qui doit me suivre avec bienveillance.

A ma marraine, Véronique et mon parrain, Nicolas, pour vos encouragements et votre accompagnement durant chaque période de ma vie.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines qui sont toujours là pour partager de bons moments. Même si parfois un peu de distance nous sépare, merci pour leur présence dans les moments importants de la vie. J'espère que nos réunions de famille dureront encore longtemps.

\*\*\*

### **A Valéry,**

Pour ton amour, ton soutien au quotidien, ta grande patience lors de la rédaction de cette thèse. Pour tout le bonheur que tu apportes dans ma vie, tous les bons moments passés tous les deux et ceux à venir ! Sans toi ma vie ne serait pas aussi riche. De tout mon cœur, je te remercie.

\*\*\*

## **A mes amis,**

Au trio de choc, Blanche, Pierre et Anne-So, vous m'avez accompagnée durant chaque étape de mes études depuis le lycée, et avez toujours su être à mes côtés. Je souhaite juste que ça continue.

A Justine et Marie, mes copines de collège et lycée, qui ont, elles aussi, partagé la rigueur des études médicales, je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A Juliet, pour nos étés ensemble depuis que nous avons 14 ans.

A tous ceux que j'ai rencontrés durant ces 6 années de Pharma inoubliables et plus particulièrement:

Cécile et Joséphine, tellement de souvenirs ensemble grâce à ce foyer,

Inès, mon binôme d'Erasmus et des soirées tisanes-bonbons,

Solène, Armance, Adèle, Juliette, Laure, Alice, Lucie, Coraline, pour ces beaux moments d'amitié passés et à venir, à refaire le monde !

A mes copines de master, Lysa, Anne-Cha, Delphine, Astrid, Bénédicte, Justine et Thaïs pour tous les bons moments passés ensemble. Mes soirées parisiennes ne seraient pas les mêmes sans vous ! Merci, vous êtes irremplaçables!

A mes amies d'Erasmus, Camille, Zoé, Gabrielle, Julie, Mathilde, qui ont rendu ces 6 mois à Grenade incroyables.

A mes colloqs de Bruxelles, Hélène, Mariella, Noora, Grainne, Maaya, Hanna, Natalie et Cristina, thanks girls for everything, « cattoir » live on!

A mes collègues et amis de bureau, Fatiha, Julien, Virginie, Paula, Rémy, Ségolène, Hadhami, Joana, Marie et tous les autres bien sûr ! Merci d'être là au quotidien avec votre bonne humeur, votre soutien et votre motivation pour m'aider à terminer cette thèse.

*J'ai des amis extraordinaires. Un immense merci pour tous ces souvenirs avec chacun d'entre vous ! Je vous aime tous très fort !*

\*\*\*

# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIERES .....	5
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	8
LISTE DES ANNEXES .....	8
LISTE DES ABREVIATIONS .....	9
INTRODUCTION.....	11
<b>PARTIE 1. LA CESSATION TEMPORAIRE DE COMMERCIALISATION: UN PROBLEME DE SANTÉ PUBLIQUE .....</b>	<b>13</b>
1.1.    DEFINITION.....	14
1.2.    LA CAUSE, UN ELEMENT CLE !.....	17
1.2.1. <i>Ruptures de stock ou rupture fabricant</i> .....	17
1.2.2. <i>Rupture d’approvisionnement ou rupture de distribution</i> .....	22
1.3.    IMPACT SUR LE PATIENT ET LA SANTÉ PUBLIQUE .....	27
1.3.1. <i>Impact sur les professionnels de santé</i> .....	27
1.3.2. <i>Impact sur les patients</i> .....	31
1.3.3. <i>Un problème de santé publique</i> .....	32
1.4.    LES FACTEURS CONDITIONNANT L’IMPACT D’UNE INDISPONIBILITE DES MEDICAMENTS .....	35
1.4.1. <i>Les classes de médicaments touchées</i> .....	35
1.4.2. <i>La durée de l’indisponibilité</i> .....	39
<b>PARTIE 2. UNE REGLEMENTATION IMPRECISE .....</b>	<b>41</b>
2.1.    DES TERMES CLES.....	42
2.1.1. <i>Mis sur le Marché</i> .....	42
2.1.2. <i>Un approvisionnement approprié et continu</i> .....	43
2.1.3. <i>Dans la limite de leur responsabilité</i> .....	46
2.1.4. <i>Notification aux Agences</i> .....	46
2.1.5. <i>Outils mis en place pour la notification à l’EMA concernant les médicaments enregistrés via une procédure centralisée</i> .....	49
2.1.6. <i>Produits retirés du marché</i> .....	51
2.2.    LES INTERETS D’AVOIR UNE REGLEMENTATION CLAIRE.....	52
2.3.    DES SPECIFICITES REGLEMENTAIRES SUIVANT LES PAYS .....	53
2.3.1. <i>Des systèmes variés de notification des pénuries de médicaments</i> .....	53
2.3.2. <i>Les mesures réglementaires mises en place en France</i> .....	54

<b>PARTIE 3. LA CREATION D'UN QUESTIONNAIRE A DESTINATION DES AUTORITES COMPETENTES EUROPEENNES .....</b>	<b>58</b>
<b>PARTIE 4. ACTIONS, AMELIORATIONS MISES EN PLACE OU A METTRE EN PLACE POUR LIMITER LES PENURIES DE MEDICAMENTS EN EUROPE .....</b>	<b>69</b>
4.1. AMELIORATIONS EUROPEENNES.....	70
4.1.1. <i>Un cadre administratif et législatif européen fort</i> .....	70
4.1.2. <i>Une amélioration de la coopération entre les Etats membres et toutes les parties prenantes</i> .....	72
4.2. AMELIORATIONS NATIONALES .....	75
4.2.1. <i>Un meilleur suivi des pénuries nationales</i> .....	75
4.2.2. <i>Assurer l'égalité d'accès</i> .....	76
4.2.3. <i>La mise en place d'un système de rationalisation</i> .....	76
4.2.4. <i>Une optimisation et une flexibilité réglementaire</i> .....	77
4.2.5. <i>Revoir les conditions d'appels d'offres</i> .....	78
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>80</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>87</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>97</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Chaîne de production du médicament (7).....	26
Figure 2 : Une vue d'ensemble des causes de rupture de médicament (12).....	26
Figure 3 : Fréquence des ruptures de médicaments dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22) .....	29
Figure 4 : Impact négatif sur les patients des ruptures de médicaments (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22) .....	30
Figure 5 : Temps nécessaire à la gestion des pénuries par semaine dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22) .....	30
Figure 6 : Types de médicaments en rupture dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22) .....	35
Figure 7 : Catégories de médicaments en rupture dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22) .....	36
Figure 8 : Les classes thérapeutiques de médicaments indispensables touchées par les ruptures en France (2).....	37
Figure 9 : Déclaration des ruptures d'approvisionnement en France en septembre 2018 sur le portail DP-Ruptures.....	37
Figure 10 Proportion des pénuries suivant la voie d'administration du médicament (27) .....	38
Figure 11 : Nombre de ruptures d'approvisionnement signalées à l'ANSM par an pour les MITM (16), (19).....	39
Figure 12 : Durée moyenne d'une rupture de médicament dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22).....	40
Figure 13 : Extrait du Marketing Status Overview .....	49
Figure 14 : Arbre décisionnel concernant la notification d'un produit retiré du marché aux Agences (36) .....	52
Figure 15 : Déclaration de pénurie de médicament selon les Etats membres de l'Europe .....	59
Figure 16 : Critères inclus dans la définition de pénurie de médicaments des différents Etats membres .....	61
Figure 17 : Différence entre rupture de stock ou rupture d'approvisionnement selon les Etats membres .....	63
Figure 18 : transmission des notifications de pénurie aux Autorités des Etats membres .....	63

Figure 19 : Médicament temporairement en rupture de stock mais que les distributeurs / pharmacies ont encore en stock ; le MAH doit-il tout de même informer l'Autorité nationale ? .....	64
Figure 20 : S'il n'y a aucun impact sur la santé publique, est-il toujours nécessaire d'envoyer une notification ? .....	65
Figure 21 : Existe-t-il une différence entre le mode de notification et le type de procédure d'enregistrement du médicament? .....	65
Figure 22 : Existe-t-il un modèle national de notification pour déclarer une pénurie ?.....	66
Figure 23 : Existe-t-il un email ou une base de données où doivent être notifiées les pénuries de médicaments ? .....	66
Figure 24 : Existe-t-il une base de données avec la liste des médicaments en rupture dans votre pays ?.....	66
Figure 25 : Fournissez-vous des informations sur les médicaments de remplacement / alternatifs potentiels aux professionnels de santé?.....	67

## Liste des tableaux

Tableau 1 : A qui les Notifications doivent être adressées dans les différents pays .....	62
Tableau 2 : Nombre ou pourcentage de pénuries de médicaments dans chaque pays .....	68

## Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux Agences de santé européennes.....	87
Annexe 2 : La législation nationale en vigueur sur les pénuries de médicaments dans chaque pays européen ayant répondu aux questionnaires .....	95

## Liste des abréviations

<b>AEMPS</b>	Agence Espagnole des Médicaments et Produits Sanitaires
<b>AESGP</b>	Association européenne de l'automédication
<b>AFMPS</b>	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé belge
<b>AIFA</b>	Agence de Santé Italienne
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>ARS</b>	Agences Régionales de Santé
<b>BfArM</b>	Agence de Santé Allemande pour les Médicaments et les Dispositifs Médicaux (Federal Institute for Drugs and Medical Devices)
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP en anglais soit Good Manufacturing Practices)
<b>CE</b>	Commission Européenne
<b>CMDh</b>	Coordination des Procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisées
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DCP</b>	Procédure Décentralisée
<b>EAHP</b>	European Association of Hospital Pharmacists
<b>EFPIA</b>	Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques
<b>EGA</b>	Association européenne des médicaments génériques
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency)
<b>EURORDIS</b>	Organisation européenne pour les maladies rares
<b>EVMPD</b>	EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
<b>FDA</b>	Agence de Santé Américaine (Food and Drug Administration)
<b>HALMED</b>	Agence de Santé Croate pour les Médicaments et les Dispositifs Médicaux (Agency for Medicinal Products and Medical Devices)
<b>HPRA</b>	Agence de Santé Irlandaise (Health Products Regulatory Authority)
<b>HZZO</b>	Institut croate d'assurance maladie
<b>INFARMED</b>	Agence de Santé Portugaise
<b>JO</b>	Journal Officiel
<b>LEEM</b>	Les Entreprises du Médicament
<b>MAH</b>	Marketing Autorisation Holder soit le titulaire de l'AMM
<b>MEAT</b>	Offre économiquement la plus avantageuse

<b>MITM</b>	Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
<b>MRP</b>	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
<b>NDMA</b>	N-nitrosodiméthylamine
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PEI</b>	Agence de Santé Allemande pour les vaccins (Paul Ehrlich Institute)
<b>PGP</b>	Plan de Gestion de Pénurie
<b>PSO</b>	Obligation de Service Public (Public Service Obligation)
<b>PSUR</b>	Rapport Périodique Actualisé de Pharmacovigilance (Periodic Safety Updated Report)
<b>PPTA</b>	Plasma Protein Therapeutics Association
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>TFUE</b>	Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne
<b>UE</b>	Union Européenne

# Introduction

Depuis une quinzaine d'années, les ruptures de stock sont devenues familières dans le paysage pharmaceutique en raison de la crise économique et des programmes d'austérité, qui ont érodé les budgets de santé nationaux et exposé les faiblesses structurelles de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Chaque jour, les pharmaciens officinaux et hospitaliers sont confrontés à de nouvelles notifications de médicaments «manquants» dans leurs pharmacies.

Le marché pharmaceutique est de plus en plus instable et perturbé comme en témoigne l'augmentation de ces situations de rupture de médicaments au cours de ces dernières années, cette instabilité générant un problème mondial que l'on retrouve également dans tous les pays de l'Europe. Ce phénomène en pleine expansion est, en effet, la cause de problèmes sanitaires croissants. Cependant, la complexité des pénuries, de par ses natures diverses, conduit à un problème lui-même complexe à traiter.

Il existe de nombreuses lois visant à réglementer et à limiter ce phénomène, que ce soit au niveau européen ou national. Cependant, elles restent insuffisantes pour encadrer, limiter et endiguer les pénuries de médicaments. La multiplication des règlements nationaux entraîne la nécessité d'uniformiser et de clarifier la réglementation européenne en vigueur pour parvenir à une meilleure coordination des états européens dans le but d'enrayer ce phénomène en plein essor.

Dans une première partie, nous définirons le terme de « cessation de l'approvisionnement » et présenterons le contexte et les problèmes qu'engendrent ces arrêts de commercialisation temporaires. Il existe de nombreuses causes conduisant à des ruptures de médicaments. Elles touchent le plus souvent plusieurs acteurs de la chaîne du médicament et ont des conséquences pour les patients... Il est donc essentiel d'avoir un système compilant toutes les données relatives aux pénuries de médicaments, et qui serait accessible à tous, avec une mise à jour permanente des informations, ce qui contribuerait à une gestion plus rapide du problème et ainsi à une diminution de l'impact sur le patient.

Dans la deuxième partie, nous exposerons le cadre réglementaire actuel mis en place afin de réduire les ruptures de médicaments à la fois au niveau européen mais aussi national, en

décrivant les réglementations mises en place en France pour encadrer et notifier les pénuries de médicaments.

Dans la troisième partie, nous étudierions les caractéristiques et différences des systèmes de notification mis en place dans certains pays à travers les réponses reçues à un questionnaire envoyé aux différents Etats membres de l'Union Européenne (UE). Cela nous permettra de voir les différentes mesures prises nationalement par les Etats pour limiter le phénomène des pénuries et dès lors d'obtenir une vision globale du problème en Europe.

Enfin, dans une quatrième partie, nous nous concentrerons sur les questions soulevées par le règlement européen qui est actuellement en vigueur, et sur les moyens possibles et les actions à mettre en place par les différentes parties prenantes, afin d'améliorer la réglementation européenne et d'endiguer ainsi le nombre de pénuries de médicaments.

## **PARTIE 1. La cessation temporaire de commercialisation: un problème de santé publique**

Les pénuries en médicaments sont présentes dans le monde pharmaceutique depuis plusieurs décennies ; cependant les premières publications et règlements sur le sujet datent des années 70. Depuis le début des années 2000, ces pénuries sont devenues une préoccupation quotidienne des pharmaciens. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont reconnues comme un problème mondial par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Elles correspondent à une lacune dans l'approvisionnement d'un médicament, ce qui rend impossible pour les fournisseurs de répondre à la demande des patients. Cela affecte toutes les parties prenantes du système de soins de santé, comme les patients, les pharmaciens, les cliniciens, l'industrie pharmaceutique et les Autorités de santé.

Or le secteur du médicament est un secteur particulier qui touche à la santé des personnes. Il est important de garder à l'esprit que le patient doit rester la considération primordiale. En effet, l'indisponibilité d'un médicament peut avoir de graves conséquences sur la santé des populations.

Le droit des patients d'avoir accès à une médication est défini dans la législation européenne par l'Article 81 de la Directive N°2001/83 EC (1):

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

De par cette directive, le titulaire d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament est donc dans l'obligation légale d'assurer un approvisionnement continu et, le cas échéant, est tenu de notifier aux Autorités compétentes concernées la cessation temporaire de l'approvisionnement des médicaments autorisés. Cette obligation définie par le Parlement européen et, appelée PSO en anglais (pour Public Service Obligation), est un moyen de prévenir les pénuries de produits pharmaceutiques. En effet, cette disposition oblige les

fabricants et les distributeurs à garantir les livraisons des marchés nationaux de manière à répondre aux besoins des patients (1), (2).

## **1.1. Définition**

La cessation temporaire de commercialisation menant à une pénurie d'un médicament correspond à une cessation de libération du médicament dans la chaîne de distribution, avec pour conséquence, le fait que le produit n'est plus disponible pour être délivré aux patients immédiatement.

A l'international, le terme utilisé pour décrire une rupture de médicaments est le terme « pénurie » (« shortage » en anglais) ; or ce terme ne possède pas de définition très précise. En effet, le mot pénurie ne permet pas de savoir pour combien de temps et pourquoi un produit particulier est affecté par ce phénomène.

Il n'existe actuellement pas de définition formelle et juridique des pénuries de médicaments dans la majorité des pays de l'Europe, à l'exception de la Belgique, de la France, de l'Italie et de l'Espagne (3):

En Belgique, « une spécialité est considérée comme indisponible lorsque le demandeur ne peut donner suite, pendant une période ininterrompue de 4 jours, à aucune demande de livraison émanant d'officines ouvertes au public, d'officines hospitalières ou de grossistes-distributeurs établis en Belgique » (4).

En Italie, l'Agence de Santé Italienne (AIFA) utilise le terme de « carenza » pour définir une pénurie et cela signifie « un médicament non disponible sur l'ensemble du territoire national, car le titulaire de l'AMM temporairement ne peut pas assurer un approvisionnement approprié et continu. » (5).

En Espagne, l'Agence Espagnole des médicaments et produits sanitaires (AEMPS) détermine un problème d'approvisionnement comme une situation dans laquelle les unités disponibles d'un médicament dans le canal pharmaceutique sont inférieures aux besoins de consommation nationaux ou locaux. Ils sont généralement dus à des problèmes de fabrication ou de distribution du médicament (6).

En France, Les Entreprises du Médicament (LEEM) donnent des définitions claires et précises selon le type de rupture (7) :

- **Les ruptures fabricants ou ruptures de stock** interviennent lors des premières étapes de la fabrication du médicament et correspondent le plus souvent à des problèmes de qualité rencontrés lors de cette fabrication (exemple : un médicament dont le contrôle montre que les normes de qualité exigées ne sont pas totalement atteintes ne pourra pas entrer dans le circuit de distribution.).
- **Les ruptures d’approvisionnement ou de distribution** sont des ruptures qui se produisent plus tardivement dans la chaîne de fabrication du médicament correspondant à des problèmes de distribution du médicament dans tout le territoire. Selon la définition française extraite du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 du Code de la santé publique (CSP) relatif à l’approvisionnement en médicaments à usage humain (8):

*« La rupture d’approvisionnement d’un médicament est définie comme une incapacité pour une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) d’un établissement (de santé ou médico-social) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ».*

Celles-ci découlent d’un problème rencontré pendant une ou plusieurs étapes de la chaîne de fabrication et d’approvisionnement (qui comprend les fabricants, les grossistes-répartiteurs, les dépositaires...).

Ces deux types de ruptures conduisent à une pénurie du médicament. Il faut également prendre en compte les arrêts définitifs de commercialisation comme cause additionnelle de rupture. Cependant, ce volet ne sera pas traité dans cette thèse, où l’on se focalisera sur les arrêts temporaires de commercialisation.

Il faut également noter qu’en France, ces mots « ruptures de stock ou d’approvisionnement », qui impliquent une notion de « rupture », sont utilisés par les Autorités, tandis que le terme utilisé par les grossistes est « manquant ».

De plus, selon une étude menée en 2015 en Europe, plus de 20 définitions différentes des pénuries de médicaments ont été identifiées et il existe une distinction entre les définitions générales des pénuries de médicaments et les définitions utilisées pour le signalement et les notifications des pénuries de médicaments (9).

Il n'existe donc pas une, mais des définitions du terme « rupture de médicaments », qui diffèrent suivant les pays et même les organisations au sein d'un même pays.

Il serait donc important d'avoir une définition claire et précise du mot « pénurie », qui serait commune à tous les pays d'Europe. L'intérêt de cette définition harmonisée entre tous les pays serait de fournir au moins une indication sur ce que l'on considère comme une pénurie ou pas, mais également de déterminer les raisons qui peuvent en être la cause et les conditions de signalement de celle-ci afin de faciliter une évaluation internationale, ou, du moins, européenne dans un premier temps, du phénomène.

Ainsi, cette définition pourrait inclure la liste des causes menant à une pénurie. Une composante de temps pourrait également être ajoutée pour préciser encore davantage la définition, en faisant attention de ne pas trop la restreindre.

En effet, les causes des pénuries de médicaments sont multifactorielles et impliquent de multiples parties prenantes. Il est donc difficile de créer une définition uniforme qui s'appliquerait à tous les cas. Par conséquent, il faudrait, dans l'établissement de cette définition, consulter les différents intervenants.

De plus, certaines pénuries peuvent aussi être qualifiées de « partielles » quand elles touchent seulement un distributeur ou fabricant, et de « complètes » quand le médicament est devenu introuvable sur le marché. Il est compliqué de comprendre ainsi à quel moment on considère que l'on est en rupture.

En effet, les pénuries peuvent être exprimées selon quatre critères différents :

- en fonction de la demande (par exemple, lorsque l'offre d'un médicament est insuffisante pour répondre à la demande actuelle ou projetée),
- en fonction de l'offre (par exemple, une interruption de l'offre),
- en fonction de l'approvisionnement d'un médicament (par exemple, lorsqu'il est non livrable au distributeur ou à la pharmacie),
- en fonction la disponibilité du médicament pour les patients.

Ainsi, pour certaines Autorités, la rupture intervient quand le fabricant n'a plus de stock ; pour d'autres quand la livraison à la pharmacie n'est plus assurée par un des distributeurs, et pour d'autres encore quand la disponibilité pour le patient n'est plus assurée. Par exemple, pour l'Agence de Santé Irlandaise (HPRA) : « *A medicinal product shortage occurs where the supply of a medicinal product is inadequate to meet the needs of patients.* » Dès lors, tant qu'il n'y aura pas de demande pour le médicament qui rencontre des problèmes

d'approvisionnement, certaines organisations ne considèrent pas la situation comme une pénurie de médicaments (10), (9).

Il est donc important de déterminer la cause de la pénurie de façon à déterminer quelle est l'entité responsable et quelles actions doivent être mises en place ou quelles solutions doivent être trouvées.

## **1.2. La cause, un élément clé !**

De nombreuses pénuries de médicaments sur le marché n'apparaissent pas comme étant exclusivement ou directement liées à des problèmes de fabrication, mais apparaissent liées entre autres, à des questions de structure de la chaîne de distribution, de quotas, ou de politique d'approvisionnement, ou nombre limité de fabricants, notamment de substances actives.

En effet, les causes des pénuries observées au niveau mondial et au niveau national, dépendent étroitement de facteurs économiques mondiaux et apparaissent comme multiples (7), (11), (12).

Elles concernent différents stades de la chaîne d'approvisionnement et de distribution du médicament («supply chain» en anglais). La liste de toutes les causes possibles de pénuries de médicaments ne figure dans aucune définition ; cependant, les causes suivantes sont susceptibles d'entraîner des pénuries :

### **1.2.1. Ruptures de stock ou rupture fabricant**

- **Une augmentation de la demande**

La demande mondiale est en constante croissance avec l'essor des pays émergents, ce qui crée non seulement des problèmes d'approvisionnement en matières premières auprès des fournisseurs, mais également des problèmes de capacité de production.

- **L'externalisation de la production des matières premières pharmaceutiques**

Les ruptures dites « fabricant » ont comme origine majeure l'externalisation de la production des matières premières pharmaceutiques. Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), seules 20% des matières premières sont fabriquées en Europe. En effet, les coûts de fabrication sont moins élevés dans les pays émergents qu'en Europe. Or les grands pays

producteurs de principes actifs, comme la Chine, l'Inde ou encore Israël, connaissent des instabilités politiques, climatiques et économiques qui peuvent influencer non seulement sur le volume de production, mais également sur les délais de livraison. De plus, cette matière première doit répondre aux exigences européennes de qualité.

L'Europe a perdu son indépendance vis-à-vis des sources d'approvisionnement en substances actives et donc sa capacité de sécuriser la production de celles-ci.

- **Une multiplication et un éloignement des maillons de la chaîne d'approvisionnement**

Le phénomène de mondialisation entraîne une augmentation du nombre de sites de fabrication et de production, que cela concerne la substance active, les excipients, le façonnage ou encore le conditionnement. Les laboratoires n'hésitent pas à sous-traiter chaque étape du circuit de fabrication à des entités différentes et surtout à des sites de plus en plus éloignés les uns des autres à travers le monde. Il devient donc de plus en plus complexe de contrôler chaque maillon de la chaîne de fabrication du médicament. Ainsi, tout événement politique, industriel, climatique ou de transport a immédiatement une répercussion importante sur les autres maillons de la chaîne de production. En effet la multiplication de ces sites peut fragiliser la continuité de l'approvisionnement de la chaîne car elle accroît le risque de défaillance d'un des maillons.

Un problème technique ou de qualité rencontré sur l'un des sites même en amont (ex : retard d'analyse, recontrôle à l'importation, refus de lots fabriqués, etc...) peut paralyser l'ensemble de la chaîne de production. C'était le cas des laboratoires Ben Venue entre 2011 et 2013, où des problèmes de qualité ont été identifiés, entraînant la suspension de 12 médicaments. Pour deux d'entre eux, à savoir les médicaments anticancéreux Caelyx (Liposomes pégylés de chlorhydrate de doxorubicine) et Ceplene (chlorhydrate d'histamine), aucun médicament alternatif n'était disponible. Les régulateurs de l'EMA ont été confrontés à un dilemme : soit laisser le produit sur le marché, ce qui pouvait être préjudiciable pour le patient, soit le suspendre, ce qui pouvait l'être également.

- **La complexification des inspections des sites par les Autorités compétentes**

Pour les Autorités, mais aussi pour les laboratoires exploitants, la multiplication des sites de fabrication représente également un challenge en matière d'inspection et de délivrance de certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) répondant aux standards de qualité

européenne. En effet, les sites fabricants présents dans les pays tiers ne sont pas forcément soumis aux mêmes exigences réglementaires et qualité que les sites européens.

Les Autorités, (en manque de moyens et de main-d'œuvre) devant la prolifération et l'éloignement des sites fabriquant des matières premières, se retrouvent donc dans l'obligation d'établir un programme d'inspection basé sur une analyse de risques. Chaque site de fabrication de substance active fait l'objet d'inspections régulières et inopinées, et tout manquement est immédiatement communiqué à l'Union (article 46 ter de la Directive 2011/62/CE).

Depuis le 2 juillet 2013, les Autorités de santé des pays exportateurs ont la responsabilité d'établir une confirmation écrite attestant que chaque substance active importée dans l'UE est conforme aux BPF européennes. Cette attestation doit accompagner chaque importation de substance active, sauf si le pays exportateur mentionné se trouve sur la liste ouverte de la Commission Européenne (ce qui signifie que ses normes de BPF sont reconnues au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'UE) (article 111 ter de la Directive 2011/62/CE). Six pays sont inscrits sur cette liste : l'Australie, le Brésil, Israël, le Japon, la Suisse et les Etats-Unis. La mise en place de cette obligation relative à l'importation de substances actives depuis les pays tiers est un premier pas afin de garantir leur conformité aux BPF, des substances actives européennes, sous réserve que les Autorités de santé de ces pays aient les moyens de remplir les engagements découlant de cette délégation de responsabilité.

- **Une concentration de la capacité de production**

Au rythme des fusions-acquisitions, les laboratoires concentrent leur production sur les mêmes sites, ce qui induit des problématiques à la fois réglementaires et de qualité si un problème se déclenche sur un des sites. Par exemple, lorsqu'un seul site de fabrication est enregistré, cela entraîne des pressions réglementaires lorsque celui se retrouve en incapacité de produire le médicament et qu'un autre site doit être enregistré le plus rapidement possible afin d'éviter les pénuries. Les problèmes de capacité peuvent être aussi causés par des procédures d'appels d'offres, qui s'imposent souvent pour les marchés publics (ces procédures sont largement appliquées dans les pays européens) ; en effet, ce système inclut un nombre limité de fournisseurs avec des prix fixés extrêmement bas et des demandes en quantités d'approvisionnement très élevées, ce qui ouvre la voie à un plus grand risque de pénurie.

- **La complexification du cadre réglementaire**

On constate une augmentation constante des normes BPF et des obligations réglementaires (variations) depuis une vingtaine d'années. En effet, le manuel BPF est passé d'une dizaine de pages à plus de 300 pages. En ce qui concerne les variations pour modifier l'AMM, elles sont de plus en plus nombreuses et de plus en plus lourdes administrativement. Mais le problème majeur est souvent que ces variations sont nationales et dépendent donc d'un pays, alors que le changement concerne tous les pays. Il faut donc attendre l'approbation des variations dans l'ensemble des pays avant de pouvoir mettre en place le changement, ce qui peut quelquefois prendre plusieurs années (13).

- **Des problèmes de qualité**

Il peut également s'agir de retard d'analyse, de problème de stabilité ou de recontrôle lors de l'importation. Les problèmes de qualité comme les non-conformités (par exemple, la contamination ou la présence de particules étrangères) constituent la cause la plus commune de pénuries de médicaments. En effet, les lots de médicaments non-conformes vont devoir être rappelés alors qu'ils ont déjà été libérés sur le marché (c'est ce qu'on appelle un rappel de lots), ce qui peut engendrer des ruptures de stock.

On peut citer l'exemple du Valsartan ; depuis juillet 2018, les médicaments à base de ce principe actif fabriqué par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, une société établie à Linhai, en Chine, font l'objet d'un rappel de lots mondial. L'examen a été déclenché après la découverte par la société d'une impureté, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) considérée comme cancérigène selon l'OMS, dans la substance active du Valsartan. Neuf grands fabricants de médicaments génériques (Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Rambaxy, Sandoz, Zentiva et Zydus) sont concernés. La présence de NDMA était inattendue et serait liée à des changements dans la manière dont la substance active a été fabriquée. Les Autorités nationales de l'UE ont donc procédé à un rappel des médicaments contenant du Valsartan fournis par Zhejiang Huahai. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les patients hypertendus afin de réduire les complications telles que les problèmes cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Cela représente 1,3 million de personnes en France. Afin de gérer au mieux les risques de pénurie, les Autorités ont adressé des consignes précises aux médecins et pharmaciens, mais également aux patients (14), (15).

L'EMA a publié en décembre 2014, à l'attention des exploitants, des préconisations sur la prévention des pénuries de médicaments basées sur la qualité et les problématiques de production (« Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues »).

On y découvre, notamment, une analyse de risques :

- Étape 1 Les produits de l'exploitant sont classés en trois niveaux de risques selon l'absence d'alternative thérapeutique et selon la gravité et l'irréversibilité des dégâts au patient en cas d'arrêt du traitement.
- Étape 2 Ce niveau de risque est croisé avec la probabilité de rupture (haute, moyenne, faible).
- Étape 3 Ce croisement conduit à l'application (ou non) d'un train de mesures selon le niveau d'urgence :
  - Niveau 1 : pour les traitements vitaux/cruciaux sans alternative à fort risque de rupture : stocks de sécurité, multisourcing, sites de production multiples et plus forte capacité, plan de communication et sécurisation accrue des transports...
  - Niveau 2 : plan intermédiaire qui concerne les produits essentiels à faible probabilité de rupture, ou tous les autres types de médicaments à probabilité importante de rupture : multisourcing, multisites, renforcement des procédures qualité, etc.
  - Niveau 3 : dans toutes les autres situations, le risque de rupture est jugé acceptable sans mesure particulière à anticiper... (16)

- **Le cas particulier des préparations injectables**

Les thérapeutiques anticancéreuses et anti-infectieuses sont majoritairement des préparations injectables stériles dont le coût de production augmente mécaniquement d'année en année, en raison notamment des exigences en matière de BPF. Il faut ajouter à cela l'augmentation des coûts induits par les normes de protection de l'environnement et du personnel (haute activité et/ou toxicité des substances actives manipulées). Ce qui explique la chute du nombre de sites de fabrication d'injectables en quelques années sur le territoire européen. En effet, la production des médicaments injectables est limitée en terme de capacité car la production se fait en locaux dédiés, avec des mesures de confinement strictes et des procédures de travail lourdes pendant et après la fabrication (notamment le processus d'inactivation et / ou de nettoyage en fin de cycle de fabrication). De fait, le renchérissement des exigences réglementaires, qui augmente les coûts de production de façon significative, sans possibilité de répercussion sur leur prix de vente, a progressivement des impacts sur la disponibilité de ces médicaments (16).

- **Des problèmes de composants d'emballage**

Certaines pénuries peuvent également être liées à un problème de la chaîne de fabrication, comme par exemple un mauvais étiquetage. Ces problèmes sont souvent mineurs dans la plupart des cas car ils ne concernent qu'un petit lot de médicaments ; cependant, il faut souvent procéder à un rappel de lots ou à une destruction locale du stock quand celui-ci n'a pas été distribué, ce qui peut provoquer des ruptures.

- **Les arrêts de fabrication et commercialisation de certains médicaments**

Des spécialités pharmaceutiques anciennes tombées dans le domaine public et qui ne sont pas considérées comme suffisamment rentables par les industriels pour être commercialisées (en raison de prix relativement bas, d'absence de protection du brevet, d'une faible population concernée...), sont de plus en plus délaissées. Or celles-ci peuvent représenter un intérêt thérapeutique pour un certain nombre de patients.

Certains médicaments tels que ceux destinés à traiter des maladies rares (médicaments orphelins), voire même, dans certains cas, les médicaments pédiatriques peuvent être considérés comme des médicaments de niche. Or la production de ces médicaments est souvent peu rentable pour les industriels, qui dans un contexte de récession préfèrent souvent abandonner leur fabrication.

Les arrêts de médicaments pour cause économique sont de plus en plus nombreux ces dernières années, avec notamment la multiplication des fusions de laboratoires, qui restreint le nombre de laboratoires fabriquant une molécule/un médicament et accroît donc le risque d'arrêt de commercialisation et de rupture.

Cette forte pression sur les prix décourage les laboratoires de commercialiser certaines molécules ou certains médicaments et les incite à réduire les investissements qu'ils ont à consacrer dans les installations et le contrôle des produits, augmentant ainsi les risques de défaillance de la chaîne de fabrication, qui pourront être perçus comme des problèmes de fabrication ou de qualité, alors que des problèmes économiques en sont la cause réelle (17).

### **1.2.2. Rupture d'approvisionnement ou rupture de distribution**

- **Erreurs / stratégies dans la planification du stock**

Une erreur de planification peut entraîner une perturbation de l'approvisionnement dans les pharmacies. Par ailleurs, certaines stratégies adoptées par des maillons de cette chaîne, comme le fait de travailler en flux tendu (« zéro stock ») ou au contraire la création de stock

de réserve en précaution d'une possible rupture ou d'une augmentation du prix du médicament, sont autant de pratiques susceptibles d'entraîner une rupture d'approvisionnement.

- **Commerce parallèle**

L'UE est un seul marché de libre circulation des marchandises ; ce qui permet aux grossistes d'acheter des produits dans les pays à faible prix (ex : Grèce, Espagne) et les vendre avec des marges élevées dans des pays où ils sont vendus plus cher (ex : Allemagne). Les exportations parallèles de médicaments dues à la disparité des prix entre les Etats membres sont une très sérieuse cause de rupture. Par exemple, en Pologne, les prix sont en moyenne inférieurs de 30% à ceux pratiqués en Allemagne (17).

Les baisses de prix importantes dans les pays frappés par la crise arbitrent et menacent l'approvisionnement en médicaments. Les choix de la politique nationale peuvent avoir des effets négatifs importants sur d'autres marchés dans la mesure où ils se traduisent par des pénuries sur les marchés à faible revenu qui sont utilisés pour servir cette demande en commerce parallèle.

Au cours de la récente crise économique en Grèce, le gouvernement a réduit le coût des médicaments de 10 à 20%, ce qui a entraîné une pénurie de certains médicaments au niveau national, car ils étaient exportés hors du pays, où ils pouvaient être vendus à des prix plus élevés. Une étude réalisée en 2012 par le cabinet d'études de marché Ipsos a révélé que 39% des patients grecs atteints de maladies rares à qui l'on avait prescrit un médicament orphelin ne pouvaient pas recevoir le traitement dont ils avaient besoin, de même que 11% des patients atteints de maladies chroniques (18).

Cependant, la législation européenne autorise les membres de l'UE à prendre des mesures pour garantir la sécurité d'approvisionnement lorsqu'il existe un risque réel de pénurie, en obligeant les grossistes à obtenir une autorisation d'exporter, en restreignant les activités de vente en gros des pharmaciens et, dans des circonstances exceptionnelles, en recourant à des interdictions d'exportation lorsqu'il existe un risque pour la sécurité des patients. La Grèce a franchi cette étape en octobre 2012 en interdisant l'exportation de près de 80 médicaments (18).

- **Le prix du remboursement du médicament**

C'est un défi important pour les gouvernements de réussir à faire baisser les prix des produits pharmaceutiques sur un certain nombre de marchés pour réduire les dépenses et le coût. Les fabricants des produits sur les listes de remboursement ont peu de choix sur un marché réglementé. En effet, ils sont réduits à, soit accepter ces réductions obligatoires, soit radier leurs médicaments des listes de remboursement.

Avec la mise en place d'un plan d'austérité et la crise, de nombreux pays ne peuvent plus se permettre certaines thérapies innovantes dû à un manque de financement. Ce manque de financement a entraîné un manque d'accès pour les pharmacies et hôpitaux de ces pays à ces médicaments et donc à des pénuries au niveau du marché. Cet effet a été observé sur un certain nombre de marchés, notamment la Grèce, où les hôpitaux sont incapables de commander en raison de problèmes de paiement et/ou les patients sont incapables de payer le secteur privé pour leur traitement. Les fabricants se retirent de ces marchés et retardent le lancement de nouveaux produits.

- **Les Appels d'Offres Publics des hôpitaux**

Les systèmes d'appels d'offres mis en place au sein des hôpitaux permettent d'endiguer une partie des ruptures. En effet, certaines clauses peuvent être insérées dans la procédure d'appel d'offres par la cellule des marchés des hôpitaux ou par les groupements d'hôpitaux afin de sécuriser les approvisionnements en médicaments. Ce système d'appel d'offres peut cependant être à double tranchant. En effet, les hôpitaux se groupent de plus en plus en grande centrale d'achats afin d'augmenter le volume des médicaments commandés et de diminuer les prix. Ces demandes en gros volumes de médicaments peuvent parfois surprendre les laboratoires de taille modeste qui gagneraient l'appel d'offres mais qui ne disposeraient pas de la capacité de production nécessaire. Dès lors, ce système est souvent réduit à un laboratoire qui est « mono-source » et n'inclut pas forcément un fournisseur « backup ». Cette limitation du nombre de fournisseurs rend les médicaments plus sensibles aux pénuries (19).

Et de fait, les répondants du Royaume-Uni, des Pays-Bas et d'Europe de l'Est, d'une étude menée en 2013 auprès des pharmaciens hospitaliers en Europe ont indiqué que les appels d'offres constituaient une cause de pénurie de médicaments. Les appels d'offres exercent une forte pression sur les prix des médicaments, en particulier lorsque le nombre de concurrents participant à l'appel d'offres est important. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle la cause des pénuries de médicaments va au-delà des seuls problèmes de fabrication liés à des

problèmes techniques ou de qualité, et peut également impliquer des facteurs économiques. La Directive européenne 2004/18 du 31 mars 2004 impose aux hôpitaux d'acheter toutes les fournitures et services par le biais de marchés publics. Le 15 janvier 2014, toutefois, le critère de l'offre économiquement la plus avantageuse (MEAT) a été introduit pour souligner l'importance du rapport qualité / prix de l'offre au lieu d'accepter simplement le prix le plus bas (17) (21).

- **Des quotas d'approvisionnements stricts imposés par le fabricant pharmaceutique**

Certains fabricants décident de gérer et de limiter l'offre aux grossistes par l'introduction de quotas, dans le but d'assurer l'accès des patients aux médicaments et d'obtenir leur part de marché dans tous les pays où le produit est commercialisé. Les quotas d'approvisionnement sont actuellement soupçonnés de causer davantage de pénuries de médicaments qu'ils n'en évitent parce que les fabricants peuvent ne pas être en mesure de faire face à une augmentation inattendue de la demande. La répartition des quotas doit être fondée sur des données fiables et permettant de faire face aux fluctuations de la demande (au lieu d'être basée sur l'historique de données).

Une des études réalisées sur les pénuries de médicaments en Europe, présentant une analyse approfondie de la situation en France, en Grèce, en Pologne, en Espagne et au Royaume-Uni, proposait de classer les raisons des pénuries selon 2 critères : imprévisibles et prévisibles (39) :

- Les raisons imprévisibles comprennent les catastrophes naturelles, les problèmes de fabrication, les pénuries de matières premières, le non-respect des normes réglementaires (des BPF par exemple), les pénuries d'emballages, les fortes demandes inattendues, les épidémies, la distribution parallèle, les problèmes de concurrence, les effets de change et les crises financières (problèmes politiques).
- Les raisons prévisibles sont les suivantes: arrêt des produits, consolidation du secteur de l'industrie, capacités de fabrication limitées, inventaires « just-in-time » (méthode de gestion en flux tendu des stocks), rationnement et quotas, pénuries délibérées de produits afin de manipuler les prix, évolution du marché, lancement d'un nouveau concurrent ou formulation et expiration des brevets.

On voit donc que la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique est très complexe et vulnérable, ce qui signifie que les causes possibles de pénuries sont multiples et variées. Le processus de livraison de médicaments aux patients est, en effet, plus complexe que ce qui est généralement perçu, et même une petite défaillance dans une partie du système peut avoir des conséquences durables pour la chaîne d'approvisionnement (cf. figure 1).

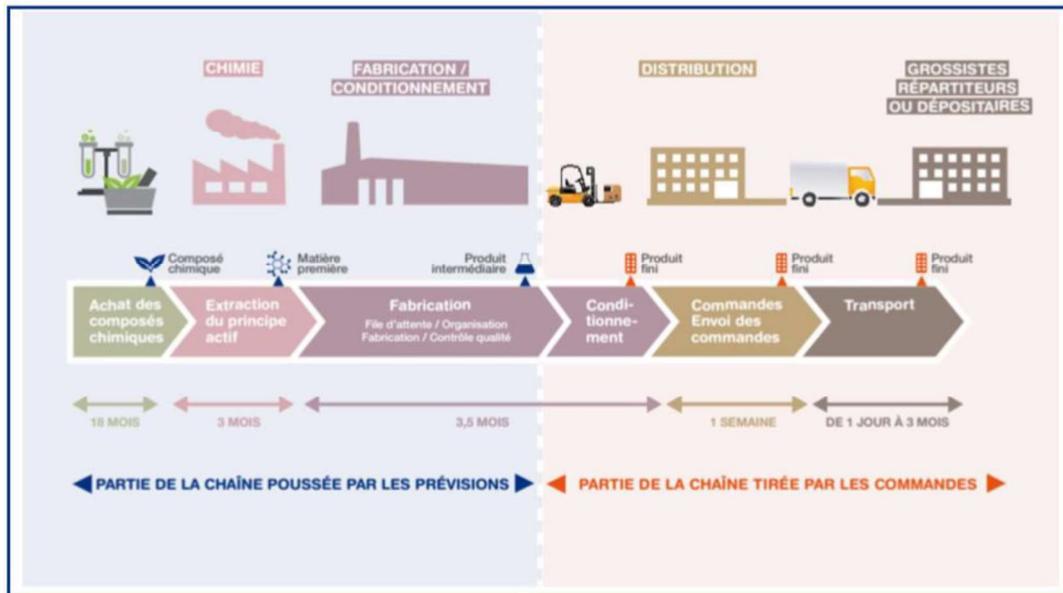


Figure 1 : Chaîne de production du médicament (7)

Suivant les pays, le circuit de distribution peut comporter un certain nombre de différences. Ainsi, dans certains pays, un pharmacien peut également posséder une licence de répartiteur, ce qui complexifie encore un peu plus l'analyse des données disponibles sur les causes des pénuries.

De plus, comme le souligne l'Académie nationale de Pharmacie : « Certaines causes (de pénurie) apparemment techniques sont profondément liées aux aspects économiques et sont interdépendantes ».

### An overview of the causes of shortages

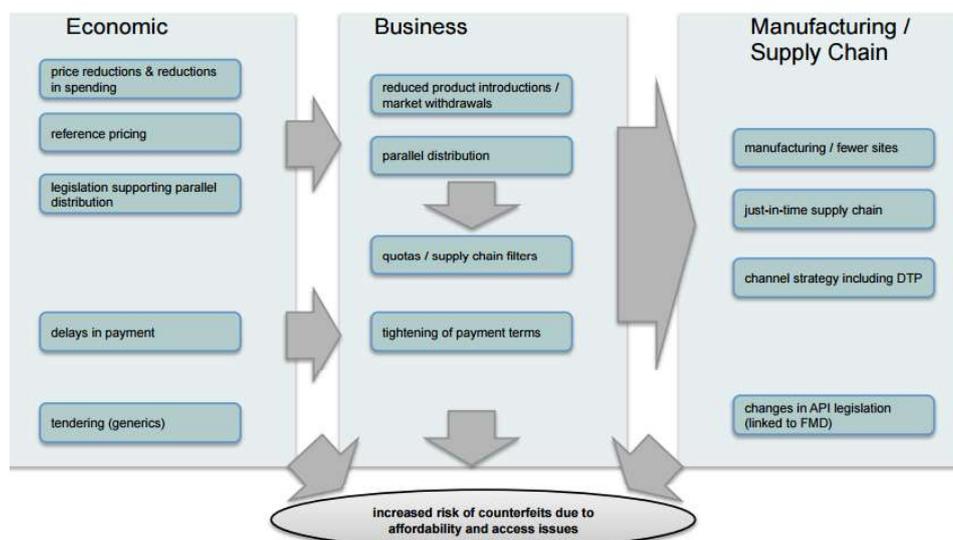


Figure 2 : Une vue d'ensemble des causes de rupture de médicament (12)

Les pénuries sont donc causées par des problèmes réglementaires, qualités et économiques qui sont souvent liés entre eux (cf. figure 2).

En conclusion, on observe, d'une part, l'augmentation régulière des réglementations (BPF, variations etc...) et des coûts associés, et, d'autre part, la baisse régulière des prix de vente, rendant progressivement impossible la commercialisation des médicaments anciens à bas prix, en dépit de leur intérêt thérapeutique évident. Il faut donc trouver les moyens, de façon concertée, de sortir de ce cercle vicieux pour assurer la mise à disposition régulière et sans faille de ces molécules reconnues comme essentielles par les praticiens, notamment en oncologie, pour les maladies infectieuses et pour les vaccins, et dont le Gouvernement, à juste titre, souligne régulièrement l'importance pour la population (13).

### **1.3. Impact sur le patient et la santé publique**

Les ruptures de médicaments vont engendrer un préjudice envers les patients. Cependant toutes les modifications de leurs traitements induites par ces ruptures vont devoir être prises en charge par les dispensateurs, qui sont donc également impactés.

#### **1.3.1. Impact sur les professionnels de santé**

Les pénuries génèrent une augmentation de travail chaque semaine pour les professionnels de santé. Ils doivent, en effet, rechercher des alternatives thérapeutiques et garantir qu'aucun problème potentiel ne surviendra avec ce changement de traitement.

En outre, seule une proportion limitée de pénuries sont signalées à l'avance, ce qui complique l'anticipation et leur prise en charge précoce pour les professionnels de santé, et peut par conséquent compromettre les soins dispensés aux patients.

Suite à une pénurie, la mise en œuvre de mesures correctives par les Agences et les professionnels de santé peut représenter un véritable défi. Certes, il peut s'agir seulement de commander à un autre distributeur et dans ce cas, la gestion de la pénurie est assez simple ; mais dans d'autres cas, la gestion de pénurie peut s'avérer plus ardue avec par exemple, l'obtention d'autorisations d'importation de médicaments commercialisés dans un autre pays, et la notification aux médecins et pharmaciens d'un remplacement d'un médicament temporairement ou d'un changement de présentation, dosage... pouvant générer des erreurs.

Bref, les professionnels de santé doivent impérativement assurer une prise en charge des patients et chercher des solutions alternatives. Ces pénuries entraînent donc un coût en temps et en argent, elles augmentent le stress et la confusion générale, ce qui peut entraîner des erreurs de prescriptions.

#### *1.3.1.1. Impact en officine*

Les pénuries de médicaments en ville sont monnaie courante, et le pharmacien d'officine en contact direct avec les patients est le plus touché par l'anxiété des patients face à « ces ruptures », il va devoir gérer leurs inquiétudes et les rassurer.

Il va devoir se renseigner auprès :

- des grossistes, des laboratoires ou des Autorités de Santé dans certains cas, afin d'en savoir plus sur la rupture et sur la durée de celle-ci, mais également afin de connaître la possibilité d'importation de médicaments alternatifs.
- du prescripteur afin de voir avec lui comment trouver une équivalence adaptée au traitement du patient.

En effet les officinaux se trouvent souvent démunis face à ces ruptures en raison du manque de communication de la part des Autorités et des laboratoires ; ils se doivent donc d'aller chercher les informations afin d'obtenir des réponses qui permettront de prendre en charge les patients. Toutes ces recherches demandent une vraie implication du pharmacien.

Pour s'adapter et gérer ces ruptures qui demandent une bonne organisation et exigent donc du temps supplémentaire, les pharmaciens vont chercher à créer un stock du médicament en rupture une fois qu'il sera de nouveau disponible. Or ce type de raisonnement peut au contraire de nouveau déstabiliser la chaîne d'approvisionnement du médicament et de nouveau créer des tensions, voire des ruptures.

Selon une étude menée récemment, les pharmaciens d'officine en Flandres (Belgique) consacrent environ une demi-heure par semaine aux problèmes d'approvisionnement en médicaments, principalement en vérifiant les produits manquants dans les commandes, en contactant les grossistes ou les fabricants concernant les pénuries potentielles de médicaments et en communiquant avec les patients (13).

#### *1.3.1.2. Impact en établissement de santé*

A l'hôpital, le flux de médicaments (le nombre de médicaments référencés et les volumes sont importants) est tel que jongler entre les différentes ruptures est un vrai défi.

Les ruptures de médicaments génèrent de graves problèmes de santé publique, tels que des délais ou des annulations de traitements et opérations chez des patients souvent hospitalisés pour des pathologies lourdes.

Par exemple, les pénuries de médicaments administrés par voie parentérale sont nombreuses, car il s'agit d'une forme difficile à produire et coûteuse; or malheureusement, il s'agit souvent de médicaments indispensables.

Les hôpitaux vont donc devoir en permanence suivre les commandes, les réceptions et les stocks de médicaments en « tension d'approvisionnement » afin d'éviter la rupture. Certains médicaments peuvent également être réservés à des patients atteints des pathologies les plus lourdes, afin de ne pas aggraver leurs pronostics.

Une vaste enquête européenne réalisée par l' European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) en 2014 sur les pénuries de médicaments dans le secteur hospitalier, a révélé que sur les 537 pharmaciens hospitaliers dans 36 pays européens, 86% ont confirmé que les ruptures de médicaments sont un problème courant et 75% (pour 369 pharmaciens hospitaliers) s'accordent à dire que les pénuries ont un impact négatif sur la santé des patients dans leurs hôpitaux (22) (cf. figure 3 et 4).

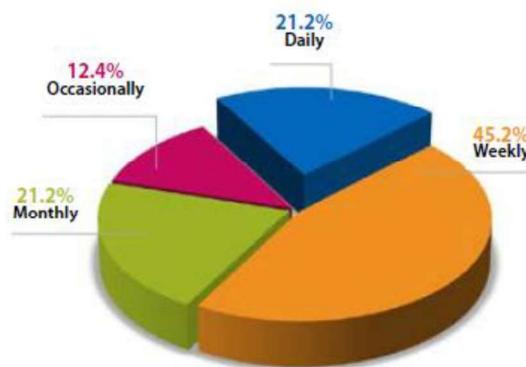
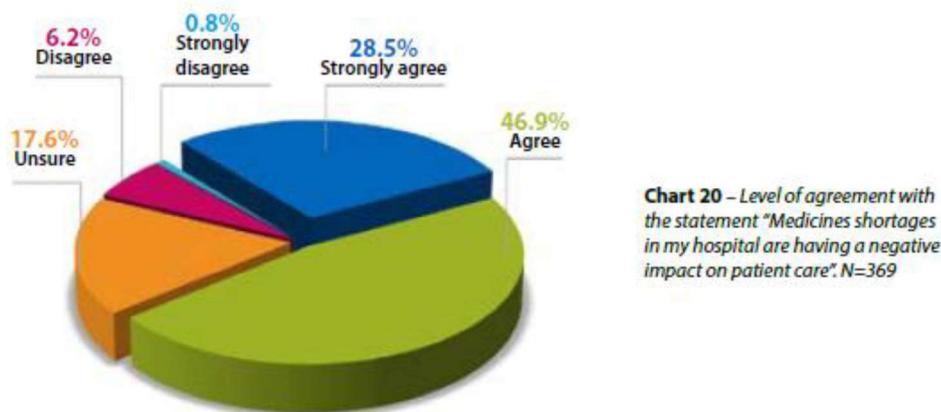


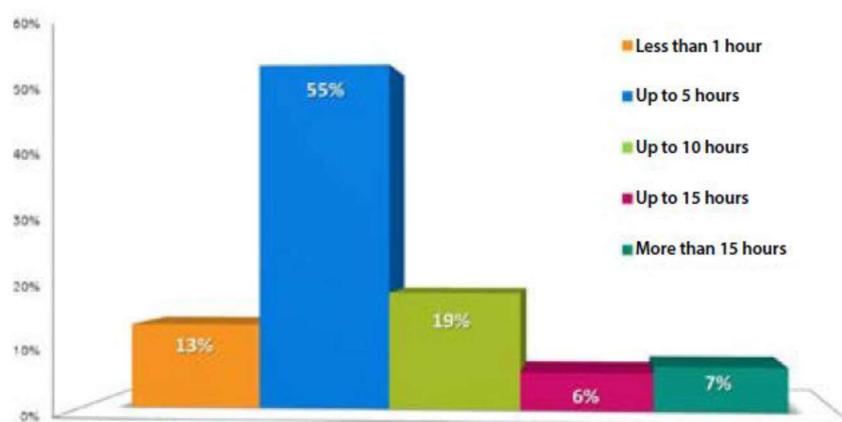
Chart 3- Shortages frequency (N=526)

Figure 3 : Fréquence des ruptures de médicaments dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)



**Figure 4 : Impact négatif sur les patients des ruptures de médicaments (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)**

La majorité des pharmaciens hospitaliers, répondant aux questions d'une autre enquête européenne, ont indiqué une augmentation des coûts hospitaliers ou de personnel et l'utilisation d'alternatives plus coûteuses comme conséquences fréquentes ou constantes des pénuries de médicaments. En ce qui concerne le niveau de stress du personnel, 37% des personnes interrogées ont indiqué que les pénuries de médicaments influaient très gravement sur leur travail (17). Selon une étude menée récemment, les pharmaciens hospitaliers belges consacrent 109 minutes par semaine en moyenne à des problèmes d'approvisionnement en médicaments (23). Le temps consacré aux ruptures peut certes varier d'un pays à un autre. Cependant, pour 55% des répondants concernant l'étude réalisée par l'EAHP dans les hôpitaux européens, cela représente jusqu' à 5h par semaine (voir figure 5).



**Chart 18** – Amount of time that staff working in the hospital pharmacy have to allocate to dealing with medicine shortages. N=369

**Figure 5 : Temps nécessaire à la gestion des pénuries par semaine dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)**

Il existe des alternatives acceptables pour de nombreux médicaments en pénurie, mais le remplacement d'un médicament en situation d'urgence peut être très dangereux, souligne le Dr. Roberto Frontini (Président de l'EAHP), car le personnel doit être en mesure de suivre les procédures standard. «Si vous devez utiliser deux ampoules [d'un médicament] au lieu d'une, ou l'inverse, vous pouvez alors commettre de très grosses erreurs de dosage», dit-il (18).

### 1.3.2. Impact sur les patients

Les ruptures de médicaments peuvent être dramatiques et mettre en danger les patients. En cas de rupture de médicaments, il faut modifier le traitement du patient en cherchant une alternative. Or la modification d'une prescription est compliquée et peut exposer les patients à :

- **Une augmentation des effets indésirables** due à des erreurs de prise ou de dosage faites par le patient dont les habitudes ont été modifiées. Les effets indésirables peuvent aussi être induits par le médicament lui-même, qui peut convenir moins bien au patient.
- **Une augmentation de la morbidité et de la mortalité** due à une progression de la maladie (ex : pénurie de médicament traitant des maladies rares).
- **Un coût supplémentaire**
- **Une augmentation des délais et annulation de traitement ou opération** (ex : chirurgie)
- **Des difficultés d'adaptation à des traitements alternatifs** (ex : allergies) (24)

« Il n'y a aucun moyen de savoir si des patients sont décédés faute de médicaments, mais nous savons que beaucoup ont souffert d'une aggravation de leur maladie en raison d'interruptions de traitement ou de médicaments de substitution moins efficaces et moins tolérés », a déclaré François Houyez, directeur du traitement et de l'accès aux traitements à l'Organisation européenne pour les maladies rares (EURORDIS) (25).

Entre 2009 et 2013, des problèmes de qualité sur les sites de fabrication de Genzyme ont obligé la société à arrêter la production de Fabrazyme (agalsidase bêta), utilisé pour traiter la maladie de Fabry, et de Cerezyme (imiglucérase), utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher. L'EMA a conseillé de réduire la posologie chez certains patients. Aux Pays-Bas, un patient dont la dose de Cerezyme a été réduite a nécessité une greffe du foie après la reprise du processus pathologique. Parallèlement, 12% des patients dont la dose de Fabrazyme avait été réduite ont présenté une aggravation de la maladie, notamment des accidents vasculaires cérébraux, des douleurs intenses et un collapsus. L'EMA a ensuite recommandé que certains patients passent à un traitement enzymatique substitutif alternatif appelé Replagal (agalsidase

alpha), mais en raison du processus de fabrication complexe du médicament, le fabricant Shire n'a pas été en mesure d'accroître rapidement sa production pour répondre à la demande (25).

Les impacts des pénuries sont donc bien visibles sur le patient et vont bien au-delà des problèmes réglementaires. Une indisponibilité même transitoire de médicaments d'importance capitale pour le patient peut entraîner une mise en jeu du pronostic vital ou une perte de chance pour le patient. En outre, cela augmente chaque jour un peu plus la défiance du public vis-à-vis des médicaments.

### **1.3.3. Un problème de santé publique**

- **Un problème éthique**

Les pénuries de médicaments engendrent des problèmes éthiques et politiques. En effet, elles menacent la capacité des professionnels de santé et des gouvernements à remplir leurs obligations morales vis-à-vis des patients et de la société, consistant à fournir des avantages, à minimiser les dommages et à promouvoir l'équité. Il existe un impératif éthique à prévenir les pénuries de médicaments.

Les pénuries de médicaments ne sont pas simplement un problème «pharmaceutique» ou «médical». Elles sont également liées d'une certaine façon aux valeurs de la société, en particulier aux choix que les sociétés ont faits concernant la manière dont elles souhaitent organiser leurs marchés, leur système de santé et leur environnement réglementaire. Par exemple, en rendant les médicaments génériques de plus en plus abordables, nous incitons sans doute les fabricants à rechercher des méthodes et des sites de production à moindre coût, augmentant ainsi le risque de problèmes de fabrication et de pénurie de médicaments.

C'est pourquoi toute solution proposée menacera vraisemblablement les valeurs des différents groupes de parties prenantes intervenant dans la chaîne du médicament et nécessitera des compromis moraux et des choix difficiles au sein des systèmes de santé, ainsi qu'une réorganisation des priorités. Par conséquent, les stratégies pour y remédier nécessiteront des mesures politiques et économiques fondamentales pour promouvoir les changements législatifs, ainsi que la coopération locale et internationale, la transparence et la responsabilisation des parties prenantes (notamment les professionnels de santé, les autorités, les organismes payeurs, les patients et les fabricants).

La question de savoir si ces comportements représentent un comportement contraire à l'éthique ou simplement un comportement « rationnel » dans un système de marché est une question ouverte. Cependant, nos choix sociaux, politiques et économiques, chargés de valeurs, contribuent manifestement à la pénurie de médicaments (26).

- **Une menace pour la santé publique**

Nous pouvons imaginer que face à des cas d'urgences, les institutions et les gouvernements pourraient se sentir obligés de compromettre la sécurité à l'accès aux médicaments en cas de rupture de médicaments, par exemple :

- en permettant la réutilisation de flacons normalement à usage unique,
- en autorisant l'utilisation de médicaments périmés,
- en permettant aux entreprises d'utiliser des procédés de fabrication non conformes ou non approuvés,
- en favorisant l'importation de médicaments qui peuvent être de mauvaise qualité,
- en accélérant l'approbation réglementaire de nouveaux médicaments.

Les pénuries de médicaments menacent notre capacité à prévenir et à traiter les maladies aiguës et chroniques. Ceci est peut-être plus évident dans le contexte des maladies infectieuses, où les récentes pénuries de médicaments concernent :

- plusieurs agents antimicrobiens (accroissant le risque de résistance et de propagation des maladies),
- la tuberculine, un dérivé de protéine purifiée qui est utilisée pour détecter une infection tuberculeuse
- plusieurs vaccins de routine pour enfants (ex : *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), les anatoxines de la diphtérie et du tétanos et les vaccins anticoquelucheux etc...).

Dans de nombreux cas, les pénuries de médicaments obligent les pharmaciens et les médecins à faire des choix difficiles entre les patients en matière d'allocation de ressources limitées. Dans certains cas, la priorité doit être donnée aux plus jeunes ou aux plus malades, ou encore aux maladies qui progressent le plus rapidement... Mais il est difficile de prendre des décisions « fondées sur des principes » pour privilégier un groupe par rapport à un autre. Du reste, d'autres mesures telles que la répartition aléatoire peuvent être nécessaires (26).

De nombreuses organisations ont en effet reconnu la nécessité d'un tel tri et ses implications éthiques ; elles ont tenté d'élaborer des lignes directrices pour l'affectation des ressources dans le contexte des pénuries de médicaments. Ces directives ont eu tendance à mettre l'accent sur

le besoin d'intégrité procédurale et de justice, en associant toutes les parties prenantes aux décisions relatives à la répartition des ressources rares et en visant l'uniformité, l'objectivité, la transparence, la responsabilité et des méthodes claires de communication. Il a également été noté que différents organismes ont l'obligation éthique de se préparer aux pénuries de médicaments en conservant les stocks et en s'assurant qu'ils sont prêts à faire face à toute pénurie qui pourrait survenir.

Par ailleurs, les pénuries de médicaments ne concernent pas tous les groupes de patients de la même façon. Certaines classes de médicaments sont particulièrement vulnérables aux pénuries, notamment les médicaments du système nerveux central, les médicaments anti-infectieux, cardiovasculaires ou anticancéreux (cf. la partie 1.4.1 sur les classes de médicaments touchées par les pénuries), accentuant ainsi les inégalités déjà existantes en matière de prestations de soins de santé.

Enfin, les ruptures de médicaments nuisent aux systèmes de santé car elles obligent les gouvernements et les organisations à engager des ressources importantes pour superviser et gérer la situation, et potentiellement à payer davantage pour des médicaments alternatifs que les dépenses habituelles. Or ces dépenses ont des coûts pour les patients et la communauté.

Compte tenu des problèmes cliniques engendrés par les pénuries et l'incidence importante de ceux-ci, il est indispensable de considérer les pénuries comme un problème de santé publique primordial, qui doit être traité sous un angle nouveau en Europe.

Un site référençant en temps réel en Europe toutes les pénuries et tous les risques de pénurie de médicaments, qui serait accessible à tous, afin de permettre de gérer de façon plus sécuritaire ces événements par les professionnels de santé, serait donc une avancée majeure. En effet, la connaissance d'un risque de perturbation d'approvisionnement permettrait d'informer les médecins et ainsi d'anticiper les prescriptions en ajoutant par exemple une alternative thérapeutique prévisible en cas de rupture, ce qui représenterait un gain de temps et une réduction de l'anxiété pour les soignants et les patients.

## 1.4. Les facteurs conditionnant l'impact d'une indisponibilité des médicaments

Différents facteurs vont conditionner l'impact d'une rupture de médicaments comme :

- La gravité de la pathologie
- L'intérêt thérapeutique du médicament
- La durée de la rupture.

### 1.4.1. Les classes de médicaments touchées

Les différentes études qui ont été menées en Europe montrent que toutes les classes de médicaments peuvent être potentiellement touchées par une pénurie. Cependant, les produits injectables stériles (ex : les vaccins) sont les plus susceptibles d'être touchés par ce phénomène. Or ils représentent souvent des médicaments couramment utilisés pour soigner des maladies graves. On peut citer par exemple les anticancéreux : en effet, il s'agit de médicaments plus difficiles à produire avec des exigences qualité élevées et souvent des lots de tailles importantes ; si un contrôle qualité s'avère négatif, le lot est détruit causant un important déficit.

Selon l'étude réalisée par l'EAHP en 2014 dans les hôpitaux européens, les spécialités de marque (encore sous brevet) sont plus concernées par la rupture que les médicaments génériques (cf. figure 6).

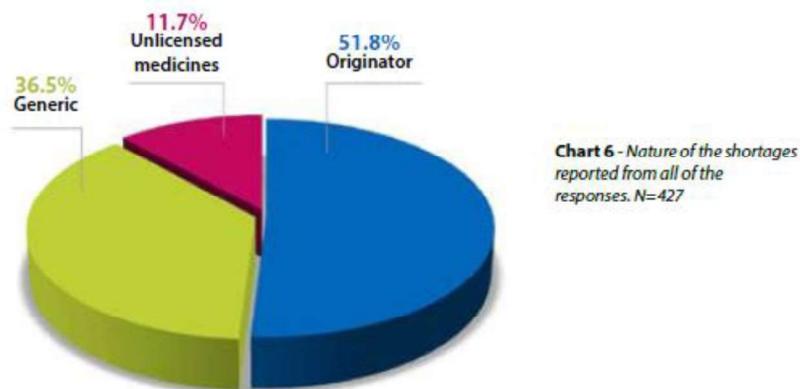
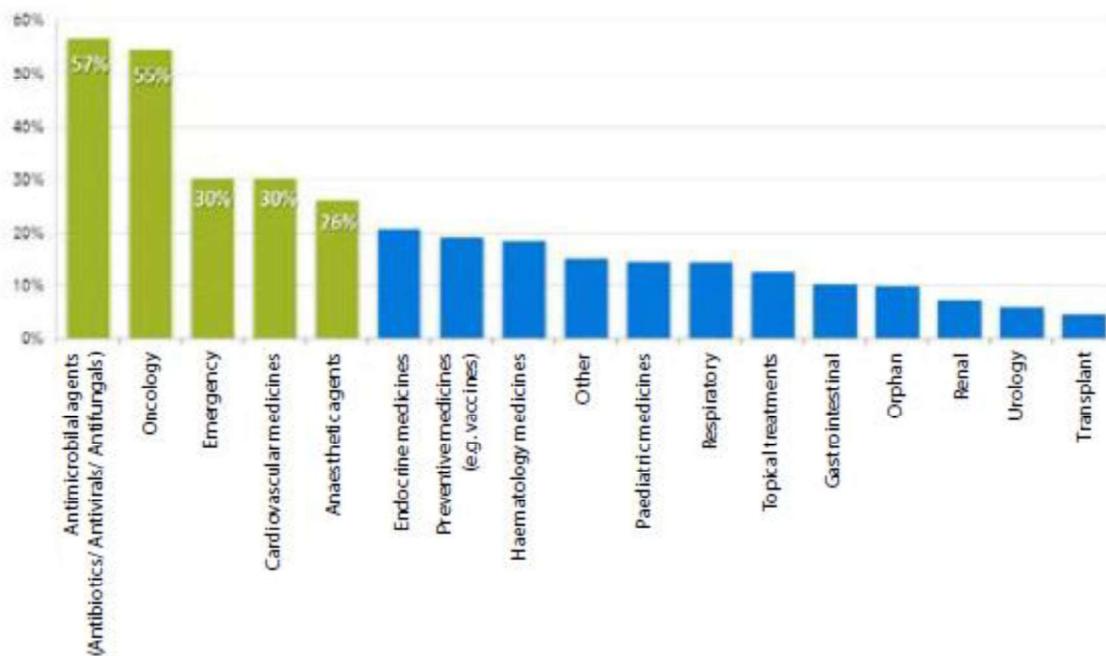


Figure 6 : Types de médicaments en rupture dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)

Toujours selon cette même étude, les classes thérapeutiques de médicaments les plus concernées par ces ruptures sont les anti-infectieux et les anticancéreux (qui sont souvent des

formes injectables), suivis par les médicaments d'urgence, cardiovasculaires et anesthésiques (cf. figure 7).



**Chart 8** - Category of shortages reported overall. The categories with the highest responds include antimicrobials (56.7%), oncology (54.5%) emergency medicines (30.4%) and cardiovascular medicines (30.4%). N=418

Figure 7 : Catégories de médicaments en rupture dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)

Une étude menée en France par Les Entreprises du Médicament (LEEM) entre septembre 2012 et Octobre 2013 sur les médicaments en rupture, montre que les classes thérapeutiques indispensables les plus touchées sont les traitements hormonaux, suivis par les anti-infectieux, les anticancéreux et les médicaments agissant sur le système nerveux central (7) (cf. figure 8).

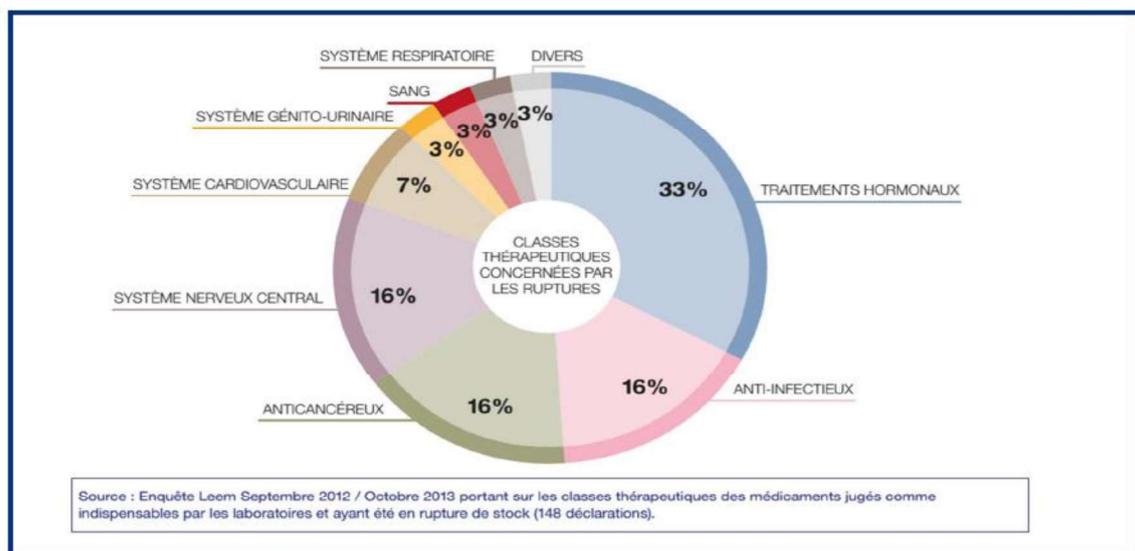


Figure 8 : Les classes thérapeutiques de médicaments indispensables touchées par les ruptures en France (2)

Ces résultats sont également similaires à ceux du portail DP-Rupture (cf. la partie 2.3.2 sur les spécificités réglementaires de la France) (cf. figure 9).

#### Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en septembre 2018 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	58	2 156	2,7%	60
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	7	584	1,2%	49
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	107	3 521	3,0%	19
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	24	604	4,0%	68
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	34	735	4,6%	97
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	20	217	9,2%	39
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	25	1 125	2,2%	218
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	3	445	0,7%	50
MUSCLE ET SQUELETTE	25	610	4,1%	50
SYSTEME NERVEUX	52	2 526	2,1%	36
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	5	72	6,9%	19
SYSTEME RESPIRATOIRE	35	800	4,4%	66
ORGANES SENSORIELS	16	331	4,8%	53
DIVERS	8	852	0,9%	48
pas classe ATC	12	661	1,8%	14
<b>Total général</b>	<b>431</b>	<b>15 239</b>	<b>2,8%</b>	<b>40</b>

\*dont Vaccins

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

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (--> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

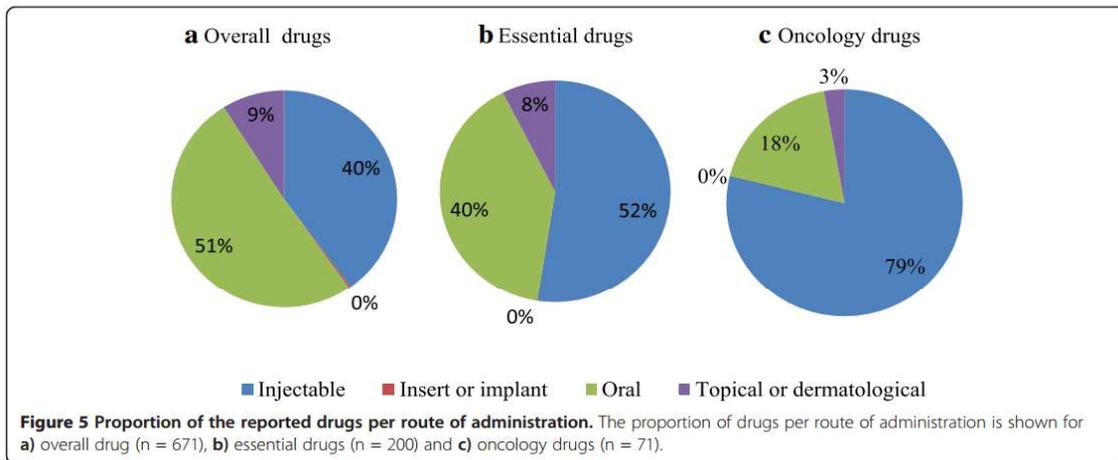
(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

CIP: code identifiant de présentation

Figure 9 : Déclaration des ruptures d'approvisionnement en France en septembre 2018 sur le portail DP-Ruptures

Ces résultats montrent donc que les anti-infectieux, avec les vaccins en particulier sont certes très touchés par les pénuries, mais que toutes les classes de médicaments dits « indispensables » sont affectés par ce phénomène.

Une autre enquête a été menée par un groupe de chercheurs de l'Université de Louvain en 2013, basée sur des enquêtes menées nationalement en Belgique, Pays-Bas, Angleterre, Italie, Allemagne, Espagne et France. Ce rapport indique que la majorité des médicaments en pénurie étaient des médicaments par voie orale, suivis des injectables. Cet ordre s'inverse concernant les médicaments essentiels et les anticancéreux (cf. figure 10) (27).



**Figure 10 Proportion des pénuries suivant la voie d'administration du médicament (27)**

La notion de médicament « essentiel ou indispensable » a été mise en place par l'OMS (et est également utilisée par la Food and Drugs Administration (FDA) aux Etats-Unis) (28). Ces médicaments dits indispensables ou essentiels sont des médicaments placés dans une liste spécifique par les industriels pour leur caractère « indispensable ». Les médicaments indispensables représentent les médicaments dont on ne peut pas se passer de par : la gravité de la maladie traitée, les pertes de chances potentielles des patients, le manque d'alternatives thérapeutiques, la population cible, ainsi que la spécificité de la forme pharmaceutique, et dont l'indisponibilité sur le marché est susceptible d'entraîner un problème de santé publique. En conséquence, une pénurie d'un de ces médicaments nécessite la mise en place d'une démarche particulière pour assurer la continuité des traitements des patients.

Cette liste a évolué en France, vers une liste de médicaments dits « d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM), qui sont des médicaments dont « l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique (mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme, perte de chances importante pour les patients en regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie) ». Cette définition a été introduite dans l'article 36 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 sur la modernisation du système de santé français (29).

Lorsqu'on regarde la figure 11 ci-dessous, on constate une multiplication par dix du nombre de signalements de MITM en rupture auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) entre 2008 et 2014, mais aussi et surtout une augmentation en 2017 de près de 30% par rapport à 2016 du nombre de signalements de rupture de médicament.

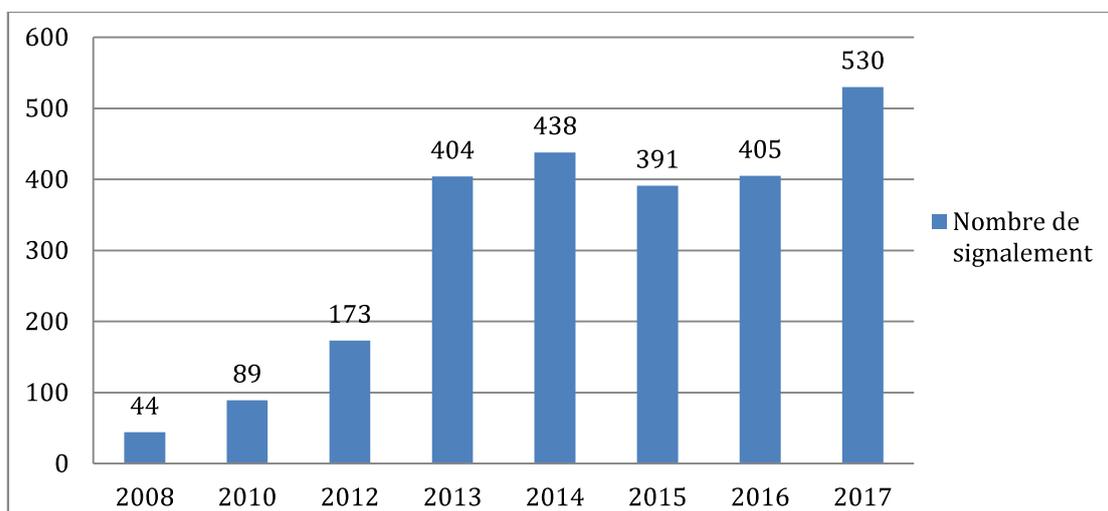


Figure 11 : Nombre de ruptures d'approvisionnement signalées à l'ANSM par an pour les MITM (16), (19)

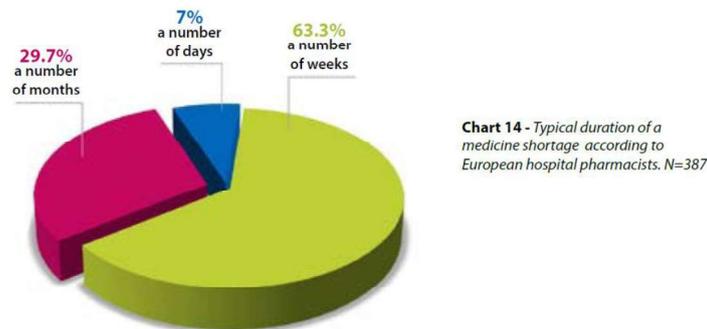
Les pénuries de médicaments touchent toutes les classes de médicaments comme nous avons pu le constater, dont une part importante de médicaments dits « essentiels » pour les patients, créant ainsi un véritable problème de santé publique qui doit être limité par la mise en place d'un règlement européen.

Une liste de médicaments revêtant un caractère d'intérêt majeur pourrait également être mise en place au niveau européen en se basant sur celle établie par l'OMS. Cette liste permettrait de concentrer les efforts et actions des pays membres pour éviter les pénuries des médicaments listés et constituer un point de départ pour instaurer une action harmonisée entre tous les Etats membres afin de contrer le fléau grandissant des ruptures de stock.

#### 1.4.2. La durée de l'indisponibilité

Le temps pendant lequel un médicament est indisponible peut représenter un problème sérieux pour un médicament important sans alternative thérapeutique. L'effet consécutif à l'absence d'un tel traitement sera bien sûr différent pour chaque médicament et pour chaque patient.

Selon l'étude réalisée par l'EAHP en 2014, pour 63,3% (n = 245) des répondants, une pénurie de médicament prend plusieurs semaines pour être résolue et 29,7% (n = 115) affirment que selon leur expérience, une pénurie dure en moyenne plusieurs mois (cf. figure 12).



**Figure 12 : Durée moyenne d'une rupture de médicament dans les hôpitaux en Europe (résultats de l'étude d'octobre 2014 réalisée par l'EAHP) (22)**

Lors de cette étude, une question a également été posée sur la durée la plus longue d'une rupture qu'ont expérimentée les pharmaciens hospitaliers. Le nombre élevé de réponses à cette question et les réponses fréquentes citant des pénuries durant plus d'une année sont notables. Cela indique clairement que les pénuries de médicaments ne sont pas temporaires; dès lors, chez certains patients cela peut signifier un détournement à long terme du traitement recommandé, en s'appuyant sur des alternatives peut-être moins efficaces ou plus coûteuses.

De plus, lorsqu'on regarde la figure 9 sur la déclaration des ruptures d'approvisionnement en France en septembre 2018 sur le portail DP-Ruptures, on remarque que les médicaments dont la durée de rupture est la plus longue sont les vaccins avec une durée de médiane de plus de 5 mois. Cette donnée n'est pas étonnante car il s'agit de médicaments injectables longs à fabriquer et qui intègrent des souches de virus « bulk » difficiles à fabriquer.

Les médicaments dont l'approvisionnement est peu fiable pendant des mois, voire des années, peuvent affecter considérablement la gestion du traitement d'un patient particulier ou le fonctionnement d'un service de pharmacie hospitalière. Un médicament indisponible pendant une longue période est un problème particulièrement grave pour les patients atteints de maladies engageant leur survie (par exemple, le cancer). L'indisponibilité d'immunosuppresseurs, d'anti-épileptiques et de traitements des maladies rares peuvent avoir un impact significatif sur ces groupes de patients, en retardant par exemple les actes chirurgicaux. Les traitements de chimiothérapie avec pour conséquence la progression de la maladie.

## PARTIE 2. Une réglementation imprécise

Il est très important, afin d'éviter ou de limiter les pénuries de médicaments, d'avoir une réglementation permettant d'encadrer celles-ci en fixant les droits et devoirs de chaque acteur au sein de la chaîne du médicament.

Il existe une réglementation européenne très stricte concernant ces ruptures temporaires de médicaments [Articles 23 et 123 de la directive N°2001/83/CE et de l'article 13 du règlement (UE) n°726/2004 (1), (30)].

*« Si le médicament n'est plus **mis sur le marché** d'un État membre, de manière provisoire ou définitive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le notifie également à l'Autorité compétente dudit État membre. Cette **notification** doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe l'Autorité compétente des raisons d'une telle action, conformément à l'article 123, paragraphe 2. »* (Article 23(2) de la directive N°2001/83/EC)

*« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de **notifier** immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre la **mise sur le marché** d'un médicament, retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché indique en particulier si cette action est fondée sur l'un quelconque des motifs exposés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1. »* (Article 123(2) de la directive N°2001/83/EC)

*« Si le médicament n'est plus **mis sur le marché**, que ce soit à titre temporaire ou permanent, le titulaire le **notifie** également à l'Agence. Sauf circonstances exceptionnelles, cette notification intervient deux mois au moins avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament. »* (Article 13(4) du règlement (UE) n° 726/2004)

Mais également l'Article 81 de la Directive N°2001/83 EC (1) comme cité précédemment :

*« Le **titulaire** de l'autorisation de **mise sur le marché** d'un médicament ainsi que les **distributeurs** de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié*

*et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné. »*

Un grand niveau de proactivité des différents acteurs de la chaîne du médicament est sollicité à travers ces règlements.

Dans un certain nombre de marchés, les titulaires de l'AMM sont tenus d'informer de façon proactive les Autorités sanitaires respectives sur les pénuries qu'ils connaissent en raison principalement de décisions de fabrication ou commerciales.

La législation de l'UE exige donc une notification obligatoire pour :

- les titulaires d'AMM, de chaque cessation permanente ou temporaire de commercialisation,
- les fabricants de médicaments, dans le cas de tout défaut de production qui pourrait conduire à une restriction anormale de l'approvisionnement.

Cependant l'application de nombreux points de cette réglementation restent flous pour les industriels.

## **2.1. Des termes clés**

Les articles précédemment cités permettent de mettre en lumière plusieurs termes importants : « mis sur le marché », « notification ». On retrouve également le terme « approvisionnement approprié et continu » dans la directive N°2001/83/CE, et le site de l'EMA parle de « Produits retirés du marché » ; mais que signifient vraiment ces termes ? À partir de quel moment peut-on considérer qu'il y a une cessation temporaire de commercialisation ?

### **2.1.1. Mis sur le Marché**

Un médicament est considéré comme mis sur le marché (« *placing on the market* » en anglais) quand il est libéré dans la chaîne de distribution, c'est à ce moment précis qu'il sort du contrôle du titulaire de l'AMM ; en d'autres termes, lorsque le produit quitte l'entrepôt du laboratoire. Cette définition est basée sur le Chapitre 1 du volume 2A du Notice to Applicants de la Commission Européenne (CE) (31).

Dans le cas d'une procédure centralisée, cette définition signifie que le produit est au moins commercialisé dans un pays de l'UE. Pour les produits enregistrés nationalement, ou via une Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP), ou via une Procédure Décentralisée (DCP), ce

terme de « mis sur le marché » signifie que le médicament est disponible sur le marché dans l'Etat membre qui lui a octroyé l'autorisation (AMM).

Un médicament qui « cesse d'être mis sur le marché » signifie donc un médicament qui cesse d'être libéré dans la chaîne de distribution avec pour conséquence que celui-ci peut ne plus être disponible pour approvisionner les patients.

La date de cessation correspond à la date de la dernière libération du médicament dans la chaîne de distribution, c'est-à-dire la date à laquelle la dernière boîte de produit quitte les entrepôts de l'industriel.

Cette notion de « mis sur le marché » est donc très importante, car elle implique que le titulaire de l'AMM doit fournir un certain nombre d'informations sur le statut du médicament ; comme défini dans l'article 23a de la directive N°2001/83/EC et l'article 13(4) de la réglementation n°726/2004 (1), (30).

### **2.1.2. Un approvisionnement approprié et continu**

Selon l'article 81 de la Directive N° 2001/83, le titulaire et les distributeurs doivent assurer « *un approvisionnement approprié et continu* » des médicaments (1).

Il est important que cette obligation réglementaire (PSO) soit respectée et que l'objectif principal reste de satisfaire les demandes locales des patients et non pas des objectifs commerciaux. De plus, il est essentiel que les différents acteurs de la chaîne du médicament travaillent ensemble pour maintenir l'intégrité et la fiabilité de celle-ci. Certains pays ont commencé à introduire des systèmes de suivi et traçabilité des médicaments vendus (3).

Par exemple, la République Tchèque demande à ce que tous les maillons de la chaîne d'approvisionnement du médicament fournissent des données à jour sur le volume des ventes sur le territoire national. Il faut savoir que dans ce pays, un pharmacien peut aussi avoir une licence de distributeur ; il est important dans ce cas particulier d'être sûr que la sécurité des patients soit privilégiée par rapport aux objectifs commerciaux. Il est donc obligatoire que le pharmacien-distributeur déclare le stock reçu pour la pharmacie et le stock reçu en tant que distributeur. Ainsi, le pharmacien-distributeur ne peut pas vendre le stock réservé à la pharmacie dans le circuit de la distribution (32).

Les Etats membres sont habilités à prendre des décisions pour veiller à ce que l'approvisionnement soit maintenu dans les cas où il y a un réel risque de pénurie en médicaments. Ces mesures comportent notamment :

- Une notification de pré-export
- Un consentement, qui est requis et imposé pour les grossistes
- Des restrictions pour les activités de grossistes-répartiteurs
- Une limitation des exports

Ces mesures sont contraires au système de libre circulation des biens qui est un grand principe de l'UE, mais elles s'inscrivent dans une réponse à un problème de santé publique et sont « appropriées et proportionnées » pour répondre aux objectifs de santé publique. En effet, selon un principe général, les États membres ne peuvent pas adopter des mesures nationales qui entravent la libre circulation des marchandises dans l'UE. Exceptionnellement, les restrictions nationales sont autorisées si elles sont motivées par des motifs d'intérêt public, dont la : « protection de la santé et de la vie des personnes » (33).

La libre circulation des marchandises est un principe fondamental du droit communautaire prévu aux articles 34 et 35 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE) (32). Celui-ci interdit les « restrictions quantitatives » sur les importations et les exportations « ainsi que toutes mesures d'effet équivalent ». L'article 36 prévoit des restrictions « justifiées » par des raisons de politique publique, y compris la protection de la santé et la vie des personnes, des animaux ou des plantes, et à condition qu'ils ne constituent pas « un moyen de discrimination arbitraire ni une restriction déguisée dans le commerce entre les États membres » de l'UE.

Pour être mis en place à l'échelon national, l'article 81 de la directive N°2001/83/CE, qui est la principale loi utilisée pour limiter les pénuries de médicaments, aurait besoin d'être plus claire dans sa formulation. En effet, un « approvisionnement approprié » devrait inclure des devoirs spécifiques, comme un approvisionnement continu du marché ou la mise en place de stocks de sécurité utilisables en cas de pénurie, et /ou la création de plans de gestion des ruptures (contenant, par exemple, les maillons de la chaîne susceptibles d'entraîner des ruptures et les alternatives thérapeutiques existantes pouvant être utilisées en cas de pénurie...).

Afin de mieux comprendre et faciliter l'application des articles 81 et 23a de la directive 2001/83/CE, l'EMA a envoyé en automne 2017 aux différents Etats membres un

questionnaire sur les mesures mises en œuvre sur leurs territoires (34). Les résultats de ce questionnaire ont ensuite été synthétisés dans un document daté du 25 Mai 2018, qui reprend les questions les plus fréquentes et les réponses concernant l'application des règles applicables aux titulaires d'AMM et aux distributeurs en gros de médicaments. Des informations supplémentaires sur les mesures nationales spécifiques adoptées pour remédier aux pénuries de médicaments sont également résumées (35) :

Ainsi, il est bien expliqué que « *Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent assurer l'approvisionnement suffisamment à l'avance et en quantités suffisantes pour couvrir la demande des patients dans un État membre. À cette fin, ils doivent assurer un approvisionnement continu de manière à couvrir les besoins des distributeurs de médicaments en gros (y compris les distributeurs répartiteurs) et des personnes habilitées à délivrer des médicaments au public.* »

Les Laboratoires doivent être particulièrement vigilants dans les cas suivants :

- une étape/installation intervenant dans la fabrication du produit qui ne possède pas d'alternative,
- des médicaments pour lesquels les solutions de remplacement sont inexistantes ou limitées, et dont l'interruption d'approvisionnement entraînerait un risque potentiel pour la santé publique.

Les Autorités compétentes peuvent pour ces cas particuliers demander aux laboratoires de fournir un plan de prévention des pénuries, au titre de leur obligation d'assurer un approvisionnement continu.

En ce qui concerne les grossistes, ils « *doivent assurer un approvisionnement continu aux pharmaciens et aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public, de manière à couvrir les besoins des patients sur le territoire sur lequel ces distributeurs sont établis.* »

De plus, « *les distributeurs en gros peuvent être tenus de fournir à intervalles réguliers (par exemple tous les jours) la totalité des médicaments (dans le cas des grossistes répartiteurs) ou une gamme de médicaments prédéfinis pour une zone géographique déterminée.* »

Cependant, ils peuvent continuer à « *approvisionner d'autres distributeurs en gros en fonction de leur capacité à satisfaire à leurs obligations de service public ainsi qu'à la demande des pharmacies et des personnes habilitées à délivrer des médicaments au public dans la zone géographique relevant de leur responsabilité.* »

### 2.1.3. Dans la limite de leur responsabilité

Ce terme de « responsabilité », cité dans l'article 81 de la directive 2001/83/CE, n'est défini clairement ni pour les titulaires d'AMM ni pour les grossistes, et dépend donc fortement des interprétations des différents Etats membres. Afin d'éclairer les différentes parties prenantes, l'EMA dans son document daté du 25 Mai 2018 indique dans les cas concrets suivants que le titulaire d'AMM ne peut pas être tenu responsable (35):

- *« les pénuries causées par l'exportation/la fourniture par un distributeur de médicaments à un autre client situé dans un État membre différent et dont les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas au courant (dans la mesure où ils n'ont pas manqué d'honorer les commandes ordinaires par rapport à la taille du marché de l'État membre concerné);*
- *les pénuries causées par une demande accrue résultant d'une pénurie dans l'État membre d'un médicament de remplacement produit par une autre entreprise. »*

Pour les grossistes, ils peuvent ne pas être tenus responsables *« si les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne fournissent pas de stocks suffisants de médicaments pour couvrir les besoins des pharmacies ou des personnes habilitées à délivrer des médicaments au public dans un État membre. »*

Toutefois, malgré une volonté d'harmonisation de la réglementation par l'EMA, celle-ci confirme cependant que ces limites *« doivent être évaluées au cas par cas par les États membres. »*

### 2.1.4. Notification aux Agences

Selon l'article 13(4) de la réglementation n°726/2004 cité précédemment, le titulaire de l'AMM a l'obligation d'informer l'Autorité compétente de l'Etat membre ou l'EMA suivant la procédure d'enregistrement du médicament, de la date de commercialisation du médicament et de ses diverses présentations. Il doit également, si le produit cesse d'être mis sur le marché, en informer ces mêmes Autorités, que cet arrêt de commercialisation soit temporaire ou définitif. Quand cette cessation est due à un problème de pharmacovigilance, les Autorités compétentes et l'EMA peuvent demander au titulaire de fournir le volume des ventes et des prescriptions du médicament.

Dans le cas d'une procédure centralisée, cette notification aux Autorités doit se faire plus de 2 mois avant la cessation de mise sur le marché (sauf dans le cas de circonstances exceptionnelles).

Mais en ce qui concerne les produits enregistrés nationalement, que ce soit par une procédure DCP, MRP ou tout simplement nationale, il n'y a aucune règle générale qui s'applique et c'est à l'Autorité de chaque pays d'avoir ses propres requis en matière de notification. En effet, le contrôle du marché national est une responsabilité nationale et la majorité des pénuries de médicaments sont gérées à un niveau national par les Etats membres. Dans certaines situations (problème de pharmacovigilance ou quand la pénurie affecte plusieurs états), l'EMA peut également être sollicitée. Certains pays demanderont à être notifiés au minimum 6 mois à l'avance tandis que d'autres pays demanderont à être notifiés 4 mois à l'avance rendant la communication difficile entre les Agences et les industriels des différents pays concernés (36).

Cependant, afin d'aider les industriels et dans une volonté d'harmonisation, l'EMA dans son document daté du 25 Mai 2018 aide à mieux interpréter les articles 23 bis et 81 . Ainsi, les titulaires d'AMM doivent notifier toute interruption d'approvisionnement de médicaments « en temps utile (au moins deux mois à l'avance) » pour permettre à l'Autorité compétente d'évaluer la situation et de surveiller les éventuelles pénuries sur leur marché. La notification doit comporter les informations suivantes : (35)

- des données sur les volumes de vente
- le volume de prescriptions
- les traitements alternatifs
- la durée de l'interruption
- les éventuelles mesures correctives prises pour remédier à la situation
- les raisons de l'interruption.

Dans presque tous les pays, les sociétés pharmaceutiques ou le titulaire de l'AMM ont l'obligation formelle d'avertir une organisation ou une institution dans tous les cas ou dans la majorité des cas suivants:

- commercialisation retardée ou différée d'un médicament ;
- suspension, retrait ou absence de renouvellement d'AMM;
- indisponibilité prévue ou soudaine d'un médicament pour d'autres raisons;
- cessation du remboursement d'un médicament;
- dans d'autres cas pouvant conduire à des pénuries de médicaments.

En Norvège, les MAH ne sont pas seulement obligés d'informer les Autorités compétentes des pénuries de médicaments prévues ou existantes, mais aussi les organisations de patients, bien que cela ne soit pas requis par la loi (3).

On comprend donc ici toute la complexité pour le titulaire d'informer chaque Autorité d'une cessation temporaire de mise sur le marché d'un médicament car, comme décrit dans la partie 1, le titulaire de l'AMM doit non seulement comprendre les causes de la pénurie, les analyser et mettre en place des actions correctives, ce qui représente déjà en soi une grande charge de travail mais il doit aussi, en suivant la procédure selon laquelle est enregistré le médicament, informer les Autorités des différents pays concernés en suivant les requis de chaque pays et dans des délais qui peuvent être différents d'un pays à l'autre. C'est donc un véritable challenge pour le titulaire d'une AMM de faire face à une pénurie !

Dans un monde qui tend vers la globalisation, où une AMM est généralement accordée dans de nombreux pays européens par des procédures comme par exemple la reconnaissance mutuelle et où un pays européen se base sur l'expertise déjà effectuée par un autre pays de l'UE pour accorder son AMM, ne serait-il pas possible d'avoir recours à un processus similaire afin de notifier aux Agences européennes une pénurie ? Ne serait-il pas judicieux d'harmoniser ces différents règlements européens afin de permettre aux titulaires des AMM de se focaliser sur le réel problème, la cause de la rupture de médicament ? Le titulaire est-il le seul acteur à avoir un rôle à jouer ?

Un catalogue à destination des patients et des professionnels de santé contenant les pénuries de médicaments est disponible sur le site de l'EMA: celui-ci y regroupe les informations à propos des médicaments touchés et les Etats concernés par les pénuries ou qui sont le plus à même de l'être. En outre, certaines recommandations y ont déjà été mises en place, ce catalogue ne mentionne que certains cas de pénuries et la plupart du temps la gestion des pénuries reste un problème national (37), (38).

En effet, l'EMA n'est pas informée des pénuries résultant d'une capacité de fabrication insuffisante et de problèmes de distribution, ni du risque d'épuisement des principaux médicaments. Ces questions relèvent de la responsabilité des Agences nationales, qui appliquent des normes de déclarations très différentes et ne coordonnent pas leurs conclusions ou leurs actions (25).

## 2.1.5. Outils mis en place pour la notification à l'EMA concernant les médicaments enregistrés via une procédure centralisée

Un certain nombre d'outils ont été mis en place par l'EMA afin de gérer au mieux les ruptures de médicaments intervenant sur des produits enregistrés selon une procédure centralisée.

Ces requis pour les produits enregistrés selon une procédure centralisée ne pourraient-ils pas être étendus également à des médicaments enregistrés nationalement ?

### 2.1.5.1. Marketing Status Overview

Selon les articles 13(4) et 20 de la réglementation N° 726/2004, le titulaire peut avoir à fournir un aperçu de l'état de commercialisation du médicament. La définition de ce « Marketing Status Overview » est détaillée au chapitre 20.4 dans les recommandations de l'EMA sur les procédures post-soumission (36) :

*« The picture of the marketing situation of a specific product, at one time point of the product life-cycle, per presentation and per Member State »*

MARKETING STATUS REPORTING							
Product (invented) name:				Additional information:			
Product Number (EMA):							
Product Number (EU):							
MAH:							
Version Number:							
Version Updated:							
Member State(s) incl. NO, LI, IS	Presentation(s)			EU Presentation number	Marketed Yes/No	Date of actual marketing	Date of cessation
	strength	pharmaceutical form	package size				

Figure 13 : Extrait du Marketing Status Overview

Cela correspond donc à la situation de la commercialisation à un moment donné d'un médicament spécifique, suivant la présentation enregistrée du médicament et par État membre.

Ce statut doit être fourni par le titulaire de l'AMM à l'EMA quand le médicament est mis sur le marché dans les 30 jours. De même, le titulaire dispose également de 30 jours pour indiquer tout changement dans ce statut à l'EMA. Ce statut doit être intégré dans les documents soumis lors de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ou de renouvellement. Il est important de garder un statut de commercialisation des produits à jour en effectuant une mise à jour régulière (par exemple : annuellement), même si aucun changement n'intervient durant cette période.

Le Marketing Status Overview contient la liste des pays où est enregistré le produit dans l'UE (incluant la Norvège et l'Islande); les présentations commercialisées sont également indiquées. Le renseignement le plus important dans ce document est la date d'arrêt de distribution, que ce soit un arrêt permanent ou un arrêt seulement temporaire. Lorsque cet arrêt est lié à des problèmes de sécurité, efficacité ou qualité, le titulaire de l'AMM doit également notifier les autres départements concernés (ex : pharmacovigilance, qualité...) (cf. figure 13).

La date exacte de début de la pénurie doit être renseignée ; quoique cette date soit souvent inconnue et difficile à déterminer, elle est néanmoins obligatoire pour que l'Agence puisse contrôler que le produit ne tombe pas sous la procédure de « Sunset clause », si cela fait plus de 3 ans qu'il n'est pas ou plus commercialisé.

Une fois que le titulaire de l'AMM a complété ce statut de commercialisation suivant le modèle disponible sur le site de l'EMA (cf. figure 13), il doit l'envoyer à une adresse mail dédiée au suivi de celui-ci ([marketingstatus@ema.europa.eu](mailto:marketingstatus@ema.europa.eu)).

#### *2.1.5.2. Base de données*

En 2013, l'EMA a établi un catalogue public des pénuries qui contient des informations sur les pénuries de médicaments qui affectent ou risquent d'affecter plus d'un État membre de l'UE, et où l'EMA a évalué la pénurie et formulé des recommandations à l'intention des patients et professionnels de la santé dans l'UE. Le catalogue en ligne des pénuries de l'EMA constitue un pas dans la bonne direction, mais il ne donne pas une image complète des pénuries de médicaments en Europe en raison de ses critères d'inclusion restreints. Cela aiderait également l'EMA si toutes les Agences de médicaments en Europe pouvaient gérer leurs propres bases de données nationales sur les médicaments en pénurie. En effet, même si la plupart des pays le font, certains pays européens limitent ce qui est inclus ou ne rendent pas les données accessibles au public (18), (39).

Une extension de la base de données « EudraVigilance Medicinal Product Dictionary » (EVMPD) est actuellement en développement par l'EMA. Celle-ci devrait être disponible rapidement (40). L'objet de cette base de données est de faciliter le suivi des médicaments tombant sous la procédure de Sunset clause. Cependant, elle permettra également de faire le suivi du statut de commercialisation des médicaments et de rendre publiques ces informations. Cela permettrait ainsi aux patients, mais surtout aux professionnels de santé,

d'avoir accès à la liste des médicaments concernés par une pénurie et de mettre en place des actions correctives en amont dans les hôpitaux ou officines, afin de limiter les effets de ces ruptures et de pouvoir, au besoin, proposer une alternative thérapeutique.

Actuellement, le statut de commercialisation du produit n'est pas publié sur le site de l'EMA. Toutefois, les titulaires d'AMM doivent savoir que lors de la mise en place de la fonction de compte-rendu spécifique dans EVMPD, les informations sur la disponibilité du médicament et ses diverses présentations par État membre seront rendues publiques par l'Agence sous la forme « commercialisées » / « non commercialisées » sur la base des données qui sont entrées dans EVMPD par les titulaires.

Cependant cette base de données ne concernerait que les médicaments enregistrés selon une procédure centralisée. Ne serait-il pas là encore plus avisé de mettre en place une base de données unique recensant tous les médicaments touchés par le phénomène ?

#### **2.1.6. Produits retirés du marché**

Pour l'EMA, un produit retiré du marché (« withdrawn product » en anglais) est un produit concerné par (11) :

- Un arrêt de commercialisation permanent ou temporaire
- Une suspension de commercialisation
- Un retrait du marché ou une demande de retrait
- Une non-application pour un renouvellement de l'AMM

Toutes ces actions doivent être notifiées à l'Autorité compétente selon le schéma de la figure 14.

Un médicament en cessation temporaire de commercialisation entre donc dans la définition de « produits retirés du marché » au sens de l'EMA.

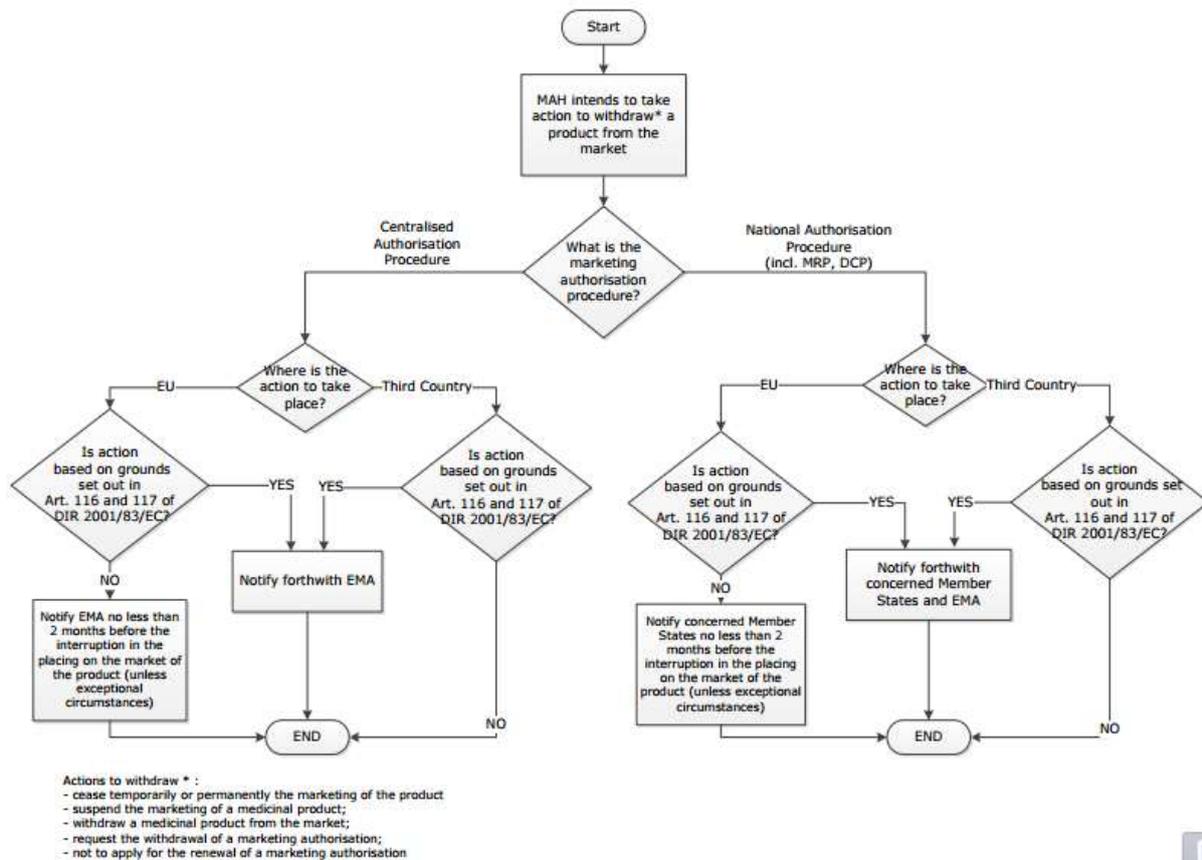


Figure 14 : Arbre décisionnel concernant la notification d'un produit retiré du marché aux Agences (36)

La révision des recommandations sur le système de notification aux Agences date d’Août 2014. Malgré cela, il reste complexe pour les industriels par le fait qu’il n’existe pas de système unique de notification et que l’interprétation de cet arbre décisionnel peut poser des problèmes d’interprétation.

## 2.2. Les intérêts d’avoir une réglementation claire

Les ruptures de médicaments sont, en premier lieu, de la responsabilité des Agences nationales. Ceci a pour résultat qu’aucune publication reprenant toutes les données européennes sur les pénuries de médicaments et leurs causes n’est disponible à ce jour.

Il n’y a pas donc pas non plus d’actions coordonnées entre les Etats membres pour arbitrer les pénuries de médicaments dans le but de s’assurer que le stock de médicaments restant encore disponible est destiné aux personnes qui sont le plus dans le besoin.

Les industriels, les pharmaciens et patients demandent à ce que la Commission Européenne renforce le rôle de l'EMA de façon à mieux harmoniser la législation. En effet, depuis qu'une législation a été introduite aux USA conférant un plus grand rôle à la FDA en matière de ruptures de médicaments, il y a eu un déclin de celles-ci.

Il est donc vraiment important qu'il y ait une véritable solidarité entre les pays européens membres de l'UE car le choix national d'un pays peut avoir un effet significatif sur le marché des autres pays.

## **2.3. Des spécificités réglementaires suivant les pays**

### **2.3.1. Des systèmes variés de notification des pénuries de médicaments**

L'étude menée par les chercheurs de l'Université de Louvain (cf 1.4 Les classes de médicaments touchées) est basée sur huit rapports de systèmes de notifications de pénuries de médicaments différents existant dans sept pays. Alors que les pénuries de médicaments sont un problème dynamique et que les bases de données devraient faire l'objet de mises à jour régulières, les données incluses dans ces bases présentent seulement un instantané du problème, tout comme cette étude. En outre, chaque pays applique ses propres normes en matière de notifications, donc un biais de déclaration existe dans les données qui ont été rapportées par ces chercheurs.

Les systèmes de notification sont très variables suivant les pays ; ils ne prennent pas en compte les même types de pénuries et, dans certains pays, il peut même exister plusieurs systèmes de notification suivant la cause, le type de médicament ou le circuit de distribution du médicament (ex : médicament destiné à l'hôpital ou aux officines) (12), (32), (41).

En décembre 2014, quatre groupes représentant l'industrie pharmaceutique, à savoir l'Association européenne de l'automédication (AESGP), la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA), l'Association européenne des médicaments génériques (EGA) et le groupe Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) ont publié un document commun appelant à une approche harmonisée des processus de notification des problèmes de qualité et de fabrication entre les Autorités de régulation nationales et l'EMA. L'harmonisation des délais, du contenu et du format des notifications

permettrait aux régulateurs de rassembler des données normalisées pour identifier et, analyser les causes et de développer des stratégies d'atténuation, affirment-ils (42).

Une meilleure compréhension du phénomène de pénurie de médicaments en Europe exige une amélioration des rapports sur le sujet, ce qui permettrait d'avoir un aperçu global de ces pénuries, d'obtenir des données de qualité pour toute l'Europe sur les causes de celles-ci et d'ainsi prendre les mesures nécessaires assurant la mise en place des outils pour les limiter.

Les Autorités sanitaires nationales doivent analyser les conséquences des politiques nationales sur le marché pharmaceutique. L'EMA doit, elle, surveiller l'effet des interactions entre les pays sur les pénuries de médicaments. Même si elle a déjà effectué des rapports à propos des pénuries de médicaments dans le passé, les informations publiquement disponibles étaient limitées, incomplètes et ne concernaient qu'un petit nombre de médicaments, ce qui illustre la nécessité d'une initiative européenne globale et en profondeur.

### **2.3.2. Les mesures réglementaires mises en place en France**

Depuis la loi du 9 Août 2004, les industriels ont l'obligation d'informer l'Agence française (ANSM) de tout risque de pénurie et/ou intention d'arrêt de commercialisation d'un médicament ne possédant pas d'alternative thérapeutique. En 2011, cette réglementation a été consolidée par l'article L5121-4 du CSP, qui inclut dorénavant des sanctions financières envers les industriels en cas de non-déclaration. De plus, lorsque les médicaments en rupture sont considérés comme « essentiels », les laboratoires doivent mettre en place des « solutions alternatives et des mesures d'accompagnement nécessaires » en partenariat avec l'ANSM (article L.5124-6 et R. 5124-49-1 du CSP).

Un règlement a été mis en place à la fin de 2012 pour répondre spécifiquement aux problématiques de pénuries et à l'approvisionnement en médicaments : le Décret 2012-1096 publié au Journal Officiel (JO) le 28 Septembre 2012 (43). Ce dernier officialise et renforce des éléments qui avaient déjà été installés par les laboratoires pour communiquer le plus rapidement possible sur le risque de pénurie. Ainsi, il est obligatoire pour les laboratoires d'informer l'ANSM de toute rupture ou risque potentiel de rupture dans les plus brefs délais en indiquant « les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et le cas échéant, l'identification des spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante » (44).

De même, les grossistes-répartiteurs, pharmaciens hospitaliers et officinaux sont tenus « d'informer les exploitants de toute rupture d'approvisionnement » sur un médicament dont « ils n'ont pas été déjà informés par ceux-ci ou par l'ANSM » (Art. R. 5124-59-1, R. 5125-46-1 et R. 5126-7-1 du CSP). L'ANSM a pour rôle « d'informer les professionnels de santé des ruptures d'approvisionnement effectives ou anticipées et précise, s'il y a lieu, les recommandations éventuelles pour gérer cette pénurie » (article R.5124-49-1 du CSP). Une liste actualisée des pénuries est disponible sur le site internet de l'ANSM.

Un centre d'appel d'urgence à destination des pharmaciens et des grossistes-répartiteurs a été mis en place, permettant notamment de les approvisionner ponctuellement en urgence en cas de besoin. Ce centre fournit des bilans trimestriels de l'activité de ses services à l'ANSM et aux Agences Régionales de Santé (ARS) concernées. Un système compensatoire par l'importation exceptionnelle et transitoire de médicaments autorisés dans d'autres pays existe.

L'article R 5115-13 du CSP exige que chaque grossiste envoie les détails à l'ANSM du territoire qu'il couvre. Il doit avoir en stock au moins 90% de tous les médicaments utilisés en France, remboursés ou non. Sa capacité d'approvisionnement doit être d'au moins 2 semaines pour ses clients habituels. Le grossiste-répartiteur est tenu d'honorer les commandes de toutes les pharmacies sur son territoire en moins de 24h. Il doit informer les Autorités dès qu'il y a une réduction de stockage. De plus, les exploitants et les grossistes-répartiteurs doivent assurer un « approvisionnement approprié et continu des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments, de manière à couvrir les besoins des patients en France.» (art. 81 de la Directive N°2001/83/CE transposé à l'article R. 5124-48-1 du CSP). Les Grossistes-Répartiteurs sont soumis à des « obligations de service public », PSO, que ce soit concernant les références, les stocks ou les délais de livraison des pharmacies (article R. 5124-59 du CSP).

La gestion d'une pénurie par l'ANSM commence par l'évaluation préalable du caractère « indispensable » du médicament ou pas (cf. 1.3 Les classes de médicaments touchées). Dans le cas où il s'agit d'un médicament essentiel, l'ANSM va essayer de rechercher des solutions alternatives ; par exemple, la répartition des stocks résiduels, la mobilisation de stocks provenant de l'étranger ou l'importation d'une alternative thérapeutique, la modification des spécifications pharmaceutiques, le recours à des alternatives via les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé français a intégré dans l'article 36, la création d'un plan de gestion des pénuries (PGP). Les laboratoires titulaires ou exploitants devront identifier au sein de leurs médicaments ceux qui nécessiteront la mise en place de PGP, qui consiste en « *un plan qui détaille pour une spécialité donnée les mesures préventives et correctives mises en œuvre pour éviter ou pallier à toute rupture d'approvisionnement (ex constitution de stocks, site alternatif de fabrication de matières premières et des produits finis, identification de spécialités françaises ou étrangères pouvant constituer une alternative thérapeutique....)* ». Ainsi, les médicaments indispensables ou MITM qui ont également été définis dans ce règlement doivent faire l'objet d'un PGP (45), (46).

*« Les exploitants devront déclarer à l'ANSM toute rupture ou risque de rupture de stock d'un MITM et soumettre à l'Agence des solutions alternatives permettant de faire face à la situation notamment par la mise en œuvre des mesures inscrites au PGP (restriction d'utilisation du produit, importation d'alternatives...). L'ANSM tiendra à jour sur son site internet la liste des MITM dont l'approvisionnement fait défaut sur le marché français et publiera l'ensemble des informations permettant de gérer en pratique cette situation. Les Grossistes Répartiteurs auront l'interdiction d'exporter les MITM mentionnés en rupture ou en risque de rupture sur le site de l'ANSM. ».* Ainsi les grossistes-répartiteurs ont l'interdiction d'exporter si la rupture concerne un MITM (45).

La réglementation française introduit donc deux nouveaux termes (« PGP » et « MITM ») et multiplie les nouveaux décrets dans le but de limiter le phénomène de pénurie toujours grandissant.

Le module DP RUPTURE a été lancé en 2013 par l'ordre des pharmaciens ; il permet d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement via la transmission d'informations. En effet, les pharmaciens connectés à ce module via leur logiciel pharmaceutique peuvent recevoir en temps utile toutes les informations nécessaires à cette gestion. Cet outil était déployé dans 8000 officines fin 2017. Ainsi le public, les professionnels, ou les médias, peuvent suivre sur le site de l'ordre l'évolution du nombre de médicaments en rupture, le taux et la durée de la rupture. Les médicaments sans approvisionnement depuis 72h en officine génèrent des alertes automatiques via le logiciel de l'officine. À partir du Portail DP, les exploitants concernés réagissent et adaptent leurs messages aux pharmaciens et aux grossistes en fonction de la visibilité dont ils disposent (rupture chez le fabricant, chez un grossiste

donné ou localement dans certains établissements, réponse automatique aux signalements à venir, réponses individualisées...). Les officinaux ont ainsi envoyé 1 million d'alertes en 2016 ; environ 2 % de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques en moyenne font l'objet de ruptures de stock (16), (47).

## **PARTIE 3. La création d'un questionnaire à destination des Autorités compétentes européennes**

La législation actuelle de l'Union Européenne reste incertaine dans certains points, qui sont soumis à l'interprétation nationale.

Certains cas de pénurie de médicaments sont coordonnés par l'EMA ; mais la plupart des pénuries sont traitées au niveau national par les Autorités compétentes avec des approches différentes, de sorte qu'il est difficile pour certains industriels de savoir quand, comment et dans quels cas, ils sont tenus de le notifier à chaque Agence.

C'est ce qui m'a conduit à la création d'une enquête à destination de chaque État membre européen membre de l'EMA, ayant pour objectifs d'évaluer ces différences et d'étudier plus en détail les mesures mises en place nationalement dans la gestion des pénuries de médicaments, dans le but d'identifier les axes d'amélioration de la réglementation européenne.

### **Méthodologie :**

Le questionnaire (voir Annexe 1) a été envoyé le 23 août 2018 aux différentes Autorités compétentes membres de l'Union Européenne via les adresses mail trouvées sur les différents sites des Agences de Santé servant à notifier les ruptures de médicaments, et le cas échéant, il a été envoyé directement aux membres du groupe de Coordination des Procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisées (CMDh) Les premières réponses ont été reçues le 3 Septembre 2018.

13 Agences de Santé de 12 pays différents ont répondu sur les 31 Agences des 30 pays contactés. Et sur ces 13 réponses, 10 questionnaires me sont parvenus, 2 Agences (Irlande et Danemark) ont renvoyé vers le questionnaire de la Commission Européenne sur les ruptures de médicaments issu le 25 Mai 2018 ; 1 Agence (Inspection générale des produits pharmaceutiques de Pologne) n'était pas autorisée à divulguer ce genre d'informations.

Le questionnaire comporte 15 questions.

Les résultats des 10 questionnaires reçus sont donc analysés ci-dessous. Ils ont été envoyés par : l'Allemagne (ses deux Agences de Santé), l'Italie, le Portugal, la Suède, la Croatie, l'Estonie, la Lettonie, l'Autriche et la Belgique.

**But :** Les résultats de cette enquête aideront à mieux comprendre les exigences nationales de chaque pays, et à voir plus clairement quelles sont les différentes interprétations entre les Etats membres de la réglementation européenne.

Ceci permettra dès lors de mieux cibler les améliorations qui pourraient être apportées à ce règlement, dans le but de clarifier et d'harmoniser la législation.

Les résultats de cette enquête seront disponibles et envoyés à chaque Autorité de santé qui y a participé.

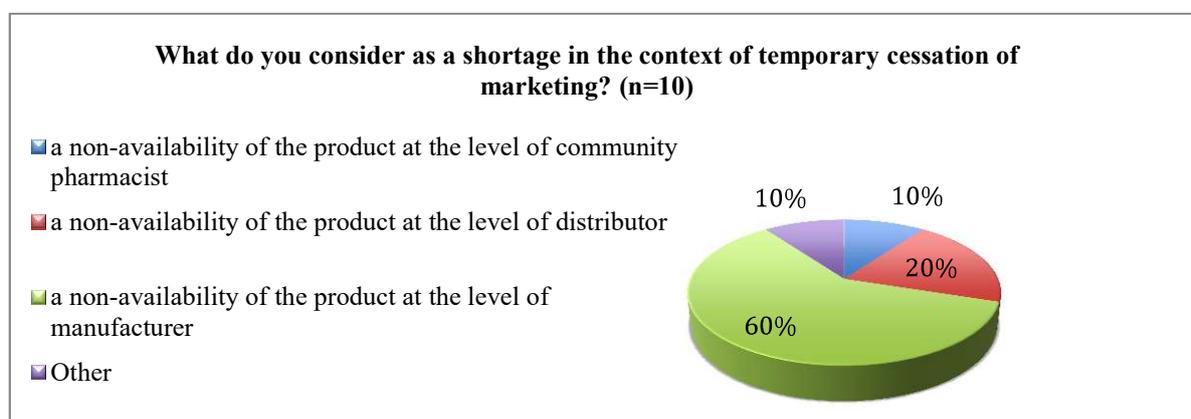
### **Analyse des résultats:**

Dans un premier temps, afin de mieux cerner la définition de pénurie et à quel niveau celle-ci s'exerce, les différents Etats ont indiqué ce qu'ils considéraient comme une pénurie de médicaments dans un contexte de cessation temporaire de commercialisation (cf. figure 15). Et il apparaît que pour 60% des répondants, les pénuries correspondent à une non-disponibilité du produit au niveau du fabricant.

Cependant, pour 2 Agences, on doit parler de pénurie quand le produit est non disponible au niveau du distributeur.

Enfin, pour 1 Agence, c'est une non-disponibilité du médicament au niveau de l'officine.

Enfin, pour la Lettonie, toutes ces réponses sont considérées comme des pénuries.



**Figure 15 : Déclaration de pénurie de médicament selon les Etats membres de l'Europe**

De plus, toujours dans l'optique de mieux définir le terme de pénurie, la question suivante portait sur les différents critères qui rentrent en jeu dans cette définition (cf. figure 16). L'Autriche n'a pas répondu à la question ; il est donc difficile de savoir si c'est une omission ou si c'est parce qu'il n'existe aucun critère dans leur définition locale, comme pour l'Estonie,

qui a indiqué qu'il n'existait pas de définition et par conséquent pas de critère concernant les pénuries dans sa législation nationale. De même, l'Agence croate (HAMLED) indique qu'aucun des critères mentionnés dans la figure 16 ne rentre dans leur définition de pénurie (qui est définie dans l'article 126 de leur législation nationale).

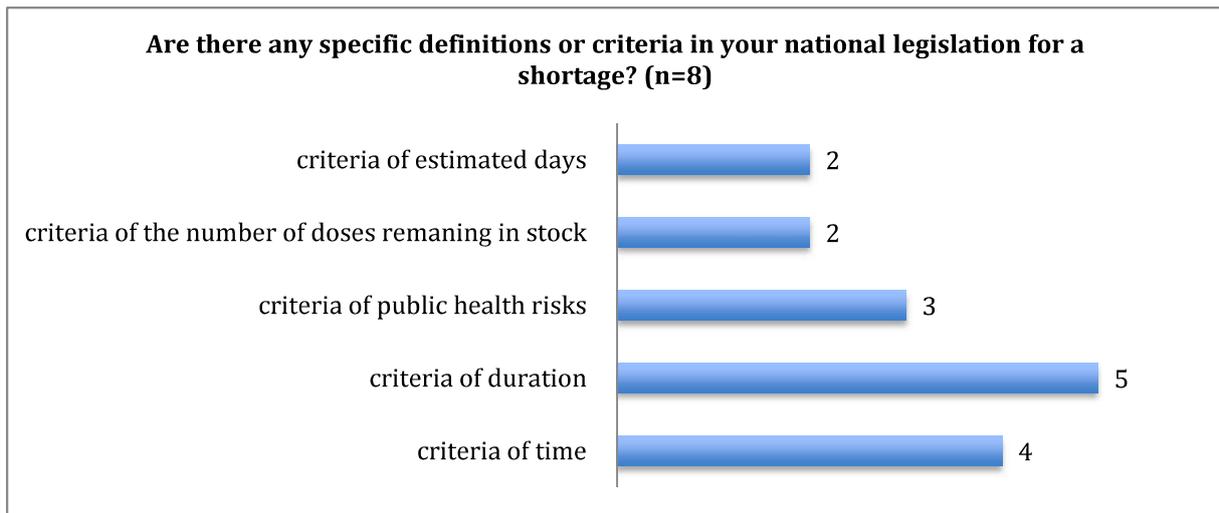
Pour le Portugal, comme pour la Suède, l'unique critère qui rentre en ligne de compte est le critère de temps. Ainsi, selon l'Agence du Portugal (INFARMED) et leur législation locale, une pénurie correspond à une perturbation supérieure à 72 heures de l'accès par les patients à un médicament. Des périodes plus courtes peuvent être considérées comme des échecs de gestion sur les canaux de distribution et sont traitées en conséquence par des inspections régulières.

En Allemagne, il existe deux Agences de Santé : le PEI, qui est l'Autorité compétente en charge des vaccins, et le BfArM, qui s'occupe des médicaments. Pour le BfArM, un critère non mentionné dans l'étude rentre également en jeu dans leur définition des pénuries : celui des médicaments de substitution disponibles.

Pour l'Italie, tous les critères mentionnés dans la figure 16 sont pris en compte lors de l'évaluation d'une pénurie, car l'AIFA considère que les conséquences d'une pénurie peuvent être mieux traitées et les risques / inconvénients pour les patients impliqués sont limités dans les cas suivants:

- la pénurie est notifiée à temps et les données fournies sont correctes;
- la durée de la pénurie est limitée ou correctement estimée;
- des produits analogues, équivalents ou des alternatives thérapeutiques sont disponibles sur le marché, à condition que le transfert soit évalué et approuvé par le professionnel de santé;
- le titulaire d'AMM dispose d'un stock suffisant du médicament en rupture pour couvrir une partie de la demande.

En conclusion, on observe que le critère de temps et le critère de durée sont les deux critères qui rentrent majoritairement dans les définitions des pénuries à travers l'Europe. Chaque déclaration a donc une portée différente suivant les pays.



**Figure 16 : Critères inclus dans la définition de pénurie de médicaments des différents Etats membres**

Dans les différents pays, il existe des législations en matière de pénurie (voir Annexe 2) qui imposent notamment la notification auprès des différentes Agences de santé lorsqu'il y a un risque de pénurie. Si certaines législations nationales ne sont pas très claires et n'indiquent aucune information supplémentaire, dans la majorité des cas ces notifications doivent se faire 2 mois avant la rupture. Ainsi, au Portugal, une pénurie doit être notifiée de façon anticipée au minimum 2 mois avant le début de la pénurie selon la législation locale; cependant INFARMED indique dans le questionnaire que « *The shortage must be notified 3 months before anticipated shortage* ». Il est donc compliqué pour les industriels de s'y retrouver lorsqu'ils doivent notifier aux Autorités des ruptures de médicaments qui interviennent dans différents pays.

De plus, il arrive que, dans certains pays, plusieurs définitions soient exploitées: par exemple, une définition de la pénurie de médicaments (loi nationale) et une définition permettant de signaler une pénurie de médicaments (Agence fédérale) (54).

Les pénuries de médicaments doivent être notifiées auprès des différentes Autorités compétentes (cf. tableau 1) ; cependant dans certains cas, comme en Croatie, les notifications doivent également être étendues au Ministère de la santé et à l'Institut croate d'assurance maladie (HZZO).

**Tableau 1 : A qui les Notifications doivent être adressées dans les différents pays**

<b>Country</b>	<b>legislation</b>
<b>Estonia</b>	To the State Agency of Medicines
<b>Latvia</b>	To the State Agency of Medicines. But in case of reimbursed medicines - the pharmacy reports to the Health Inspectorate
<b>Portugal</b>	To infarmed
<b>Germany (PEI)</b>	The PEI publishes the information referent to vaccines shortages on its website, <a href="https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/listen-lieferengpaesse-humanimpfstoffe/listen-node.html">https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/listen-lieferengpaesse-humanimpfstoffe/listen-node.html</a> . Additionally, the national committee of advice on immunizations (STIKO/RKI), the ministry of health and the community of physicians and pharmacists are informed.
<b>Germany (BfArM)</b>	Has to be notified to the BfArM and the PEI (vaccines). A dedicated page on the public website provides information of individual medicines. <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/_functions/Filter suche_Formular.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/_functions/Filter suche_Formular.html</a>
<b>Sweden</b>	To the Swedish Medical Products Agency.
<b>Belgium</b>	To the national competent authority
<b>Italia</b>	The Marketing Authorization Holder of the product involved is obliged to notify a detailed notification to the Italian Medicines Agency at least two months before the supply disruption occurs, indicating the root causes, the available stockpiles to cover the market demands and the estimated duration of the shortage. All the relevant data are uploaded in the “List of medicinal products currently in short supply”, available on AIFA's website.
<b>Croatia</b>	HALMED and the Ministry of Health, as well as the Croatian Health Insurance Institute (HZZO)

Certains pays comme la France font des différences entre les ruptures de stock et les ruptures d’approvisionnement, et c’est le cas aussi de l’Allemagne et de l’Italie.

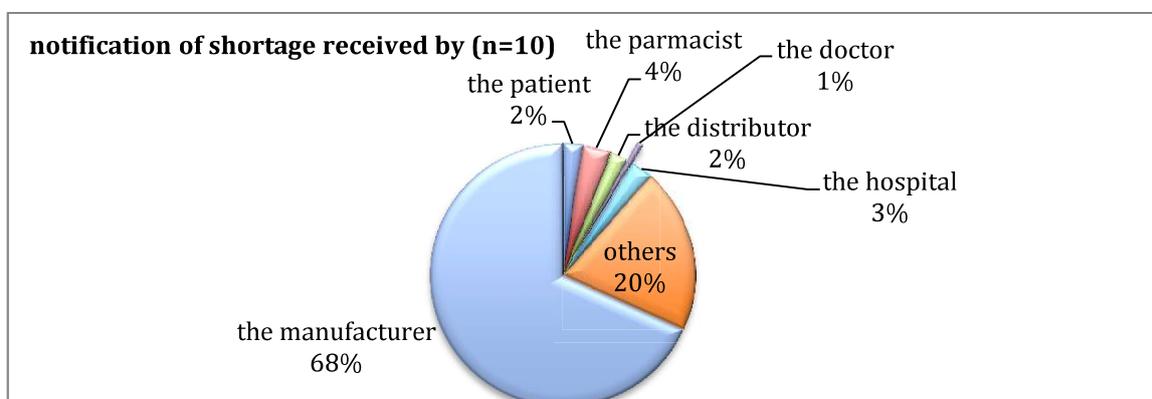
Pour les Italiens, la distinction se fait entre les « pénuries » et les situations d’indisponibilité générique de médicaments sur le marché. Bien que la législation en vigueur ne donne pas de définition légale, le terme « pénurie de médicament » désigne un médicament indisponible ou impossible à trouver sur l’ensemble du territoire national ; le titulaire d’AMM ne peut garantir un approvisionnement adéquat et continu permettant de satisfaire les besoins des patients. Toute autre situation d’indisponibilité (due à une perturbation de distribution et / ou à des distorsions, souvent dues à une « exportation parallèle » massive) est considérée comme une situation générique d’indisponibilité temporaire.

En revanche, pour la majorité des Agences, cette distinction n’est pas faite (cf. figure 17)



**Figure 17 : Différence entre rupture de stock ou rupture d'approvisionnement selon les Etats membres**

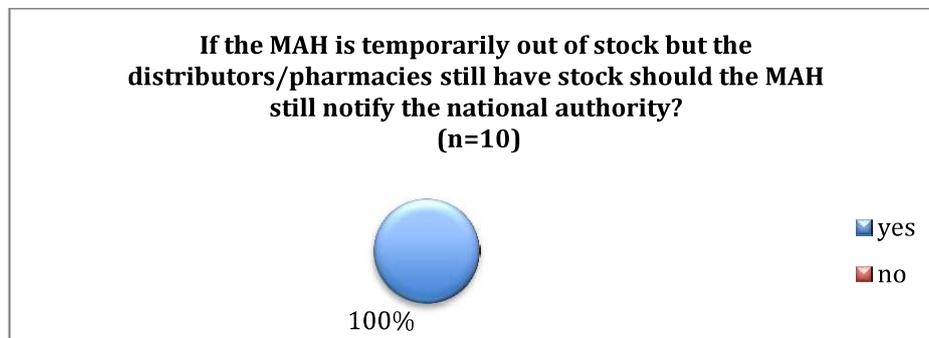
La figure 18 ci-dessous montre par qui les Autorités compétentes des pays sont informées d'une éventuelle cessation temporaire d'approvisionnement. Il apparaît que 68% de ces notifications sont envoyées par le fabricant. Cependant, il faut noter que le fabricant et le titulaire de l'AMM peuvent être différents. Or cette distinction n'a pas été faite lorsque la question a été posée aux Agences, mais, lors de leurs réponses, certaines Agences ont fait le distinguo, ce qui laisse à penser que les 20% qui correspondent aux « autres » puissent également être additionnés aux 68%. Ce qui corrobore le fait qu'une communication privilégiée entre les Autorités, les titulaires d'AMM et les fabricants est nécessaire.



**Figure 18 : transmission des notifications de pénurie aux Autorités des Etats membres**

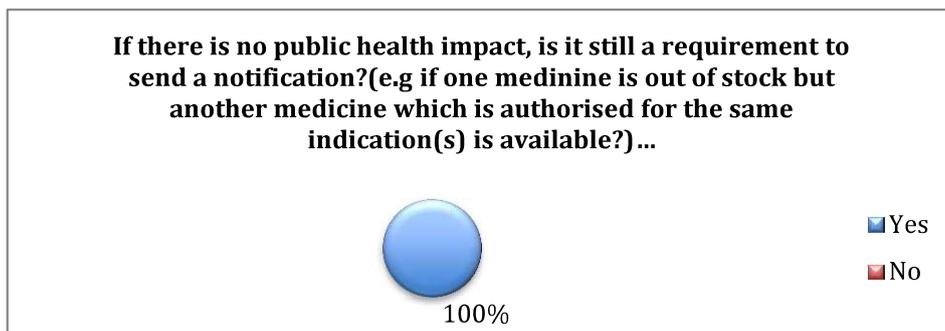
Les Agences de Santé sont toutes d'accord pour dire que si un fabricant n'a pas de stock pour un médicament, il doit en informer les Autorités compétentes, même si le produit est toujours disponible chez le distributeur et en pharmacie (cf. figure 19). Pour l'Autriche, la Belgique et l'Allemagne, toute pénurie d'une durée supérieure à deux semaines (14 jours ou plus pour la Belgique) doit être notifiée. Indépendamment des distributeurs / pharmacies, ils peuvent toujours vendre le produit. Rester dans une zone sûre et éviter les risques constitue une

stratégie très utile, car il est difficile de calculer le stock réel de tous les médicaments autorisés et distribués au niveau national. Idem pour l'Italie : l'obligation pour le titulaire d'AMM de notifier la pénurie à l'AIFA en temps voulu ne dépend pas de la disponibilité des stocks dans la chaîne de distribution. Le préavis de deux mois a en fait pour but de permettre à l'Agence d'évaluer le degré critique de la pénurie, en tenant compte du nombre et du contenu des rapports reçus, en analysant les informations fournies par le titulaire de l'AMM et en regardant les médicaments analogues ou alternatifs (le cas échéant) autorisés en Italie. Le Portugal précise également que le titulaire d'AMM doit notifier le stock qui a été libéré et la prévision des ventes. Par exemple, si le titulaire de l'AMM vend le stock suffisant pour un mois, la date de début de la pénurie devrait être cette date.



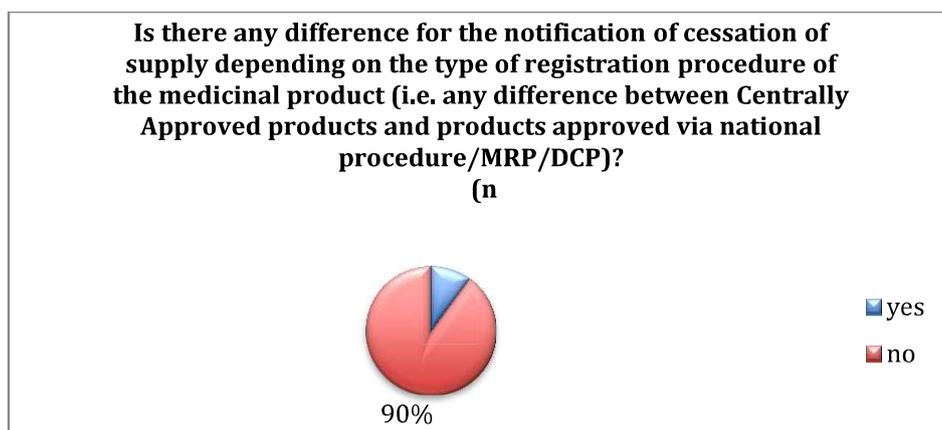
**Figure 19 : Médicament temporairement en rupture de stock mais que les distributeurs / pharmacies ont encore en stock ; le MAH doit-il tout de même informer l'Autorité nationale ?**

Il est nécessaire de notifier à chaque Autorité compétente tout risque de rupture, même si cette rupture n'a pas d'impact sur la santé publique. En effet, les Autorités demandent à être informées des risques de ruptures afin, dans certains cas, de mettre à jour la liste des médicaments en rupture sur le site internet de l'Agence (Italie). De plus, c'est elles à qui incombe la responsabilité de qualifier le risque et le caractère critique ou pas de la rupture. Dans le cadre des vaccins, le PEI indique qu'il ne faut pas oublier le groupe de personnes ayant des indications spéciales, des maladies rares ou des expositions spécifiques à certains agents pathogènes ; elles doivent également bénéficier de la vaccination. Ces patients et leurs médecins ont le droit d'être informés convenablement.



**Figure 20 : S'il n'y a aucun impact sur la santé publique, est-il toujours nécessaire d'envoyer une notification ?**

Pour 9 des 10 Autorités compétentes, il n'y a aucune différence suivant le type d'enregistrement du produit (et donc d'AMM). Sauf pour l'Italie qui indique que dans le cas de médicaments autorisés de manière centralisée, le titulaire de l'AMM est censé utiliser le modèle de lettre de l'EMA (disponible sur le site internet de l'EMA).



**Figure 21 : Existe-t-il une différence entre le mode de notification et le type de procédure d'enregistrement du médicament?**

Dans la majeure partie des pays interrogés (8 sur 10 pays), il existe un formulaire type national à utiliser pour notifier une rupture de médicament disponible sur leur site internet. La Lettonie et l'Italie sont les deux seuls pays à avoir répondu négativement. Pour l'Italie, une pénurie peut être notifiée à l'aide du modèle de lettre de l'EMA ou sur papier à en-tête du MAH.

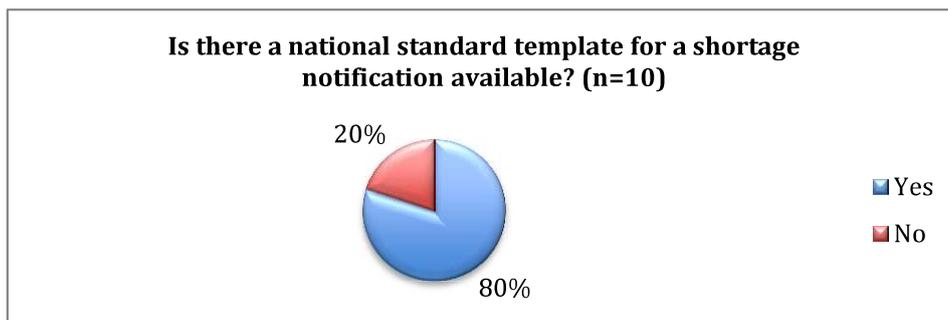


Figure 22 : Existe-t-il un modèle national de notification pour déclarer une pénurie ?

L'ensemble des Autorités compétentes a mis en place un email ou une base de données/page internet permettant aux titulaires d'AMM de notifier les ruptures de médicaments.

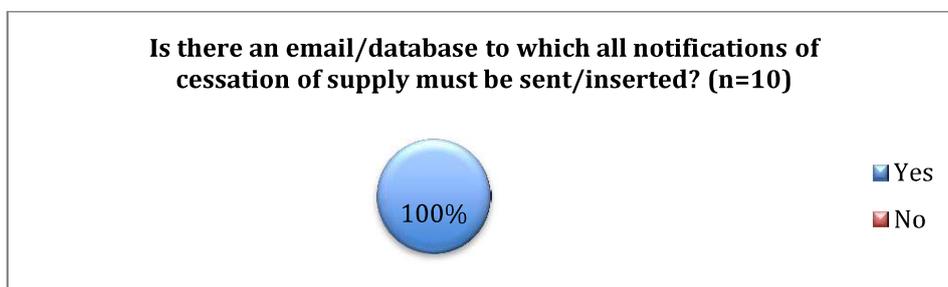


Figure 23 : Existe-t-il un email ou une base de données où doivent être notifiées les pénuries de médicaments ?

De même, l'ensemble des Agences assure posséder une liste des médicaments en rupture (cependant certaines Agences ne précisent pas si cette liste est disponible sur leur site internet, au public et/ou aux professionnels de santé).

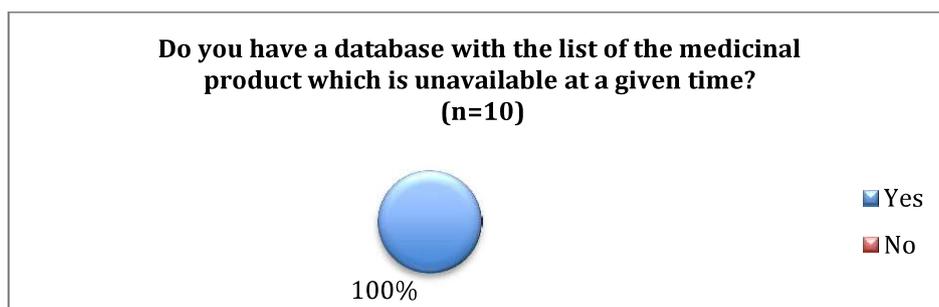


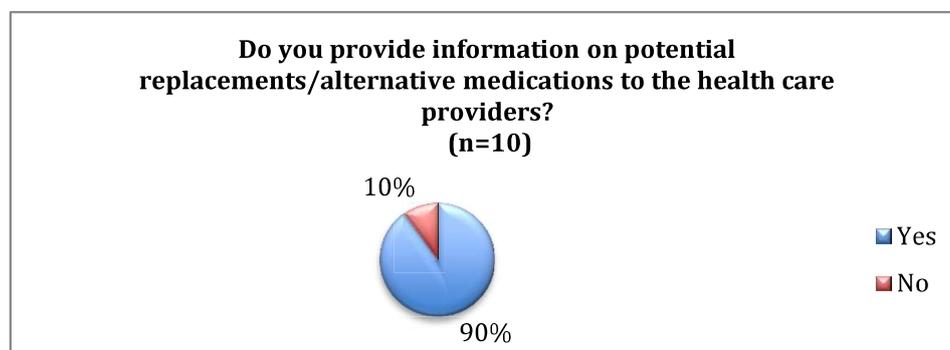
Figure 24 : Existe-t-il une base de données avec la liste des médicaments en rupture dans votre pays ?

Sur les 10 Agences interrogées, une seule (l'Autriche) indique ne pas donner d'informations sur les médicaments pouvant être utilisés en remplacement ou en alternative du médicament en rupture.

Le Portugal affirme que les professionnels de la santé sont informés par le titulaire de l'AMM directement dans leur pays pour les pénuries à impact réduit ou par le MAH avec des informations validées par Infarmed pour des pénuries à impact moyen ou élevé. Si cela se justifie, Infarmed prend en charge cette communication, qui sera adressée directement aux autres Autorités nationales de la santé, aux professionnels de la santé, aux associations de patients et à la presse. Une communication informelle sur le suivi quotidien est également assurée entre Infarmed et les parties prenantes susmentionnées. De plus, en mettant en œuvre la prescription électronique au Portugal, la sélection des médicaments est automatiquement limitée par le signalement des pénuries: les médicaments en rupture de stock ne sont pas disponibles pour la prescription.

L'AIFA, en Italie, a mis en place un code couleur dans la liste en ligne des médicaments en rupture. Ainsi dans le cas où des produits analogues ou équivalents relevant de la même DCI ou des alternatives thérapeutiques au médicament en rupture sont / ne sont pas disponibles sur le marché, une couleur verte / rouge est utilisée. Attention: ce code vise uniquement à indiquer la disponibilité d'une alternative pharmaceutique, mais non à promouvoir ou suggérer une modification de traitement, qui doit être approuvée obligatoirement et prescrite par les professionnels de santé.

En Belgique, seulement dans les cas graves pour l'instant, des informations sont communiquées aux professionnels de santé. Cependant à l'avenir, des informations sur les pénuries seront envoyées au logiciel des médecins et des pharmaciens. Au moment où un médecin souhaite prescrire un médicament (par voie électronique), il recevra des informations sur la disponibilité ou les alternatives possibles. Pour les pharmaciens, lorsqu'ils délivreront un médicament, ils sauront quand il ne sera pas disponible.



**Figure 25 : Fournissez-vous des informations sur les médicaments de remplacement / alternatifs potentiels aux professionnels de santé?**

Enfin, une dernière question a été adressée aux différentes Autorités compétentes sur le nombre et/ou pourcentage de médicaments en rupture dans leur pays (cf. tableau 2) et il est apparu que, si certains pays n'étaient pas en mesure de communiquer des chiffres, d'autres Autorités pouvaient donner un nombre très précis de médicaments en rupture.

Ces données, bien que disparates suivant les pays, montrent quand même un très grand nombre de pénuries qui se comptent en centaines de cas et représentent jusqu'à 10% des spécialités du pays. Il est donc important d'agir !

**Tableau 2 : Nombre ou pourcentage de pénuries de médicaments dans chaque pays**

<b>Country</b>	<b>Legislation</b>
<b>Austria</b>	NA
<b>Estonia</b>	Approximately 100 shortages are reported every year with an average duration of 90 days each.
<b>Latvia</b>	No data available
<b>Portugal</b>	According with duration and health impact, shortages are in general classified into three main risk categories: reduced, medium and high. Medium and high risk shortages are monitored on a daily basis, from all implemented actions either internally or externally with the stakeholders, in order to avoid or mitigate any shortage health impact. After final impact evaluation, for these two categories off shortages we have registered an average inferior to 10 registers a week.
<b>Germany (PEI)</b>	Fortunately, so far the new system of notification implemented in PEI and the joint work of the pharmaceutical industry, the ministry of health, pharmacists and physicians and even the cooperation of citizens have made the vaccine shortages in general manageable. We have not calculated exactly the percentage of annual supply disruption.
<b>Germany (BfArM)</b>	This is hard to judge, as not all indicated shortages will become problematic. For the supply relevant ones, one may assume around 5 to 10 %.
<b>Sweden</b>	Today (12th of September) there are 7 future shortages and 218 ongoing shortages in the list.
<b>Belgium</b>	I don't know
<b>Italia</b>	At the time of writing, in our "List of medicines currently in short supply" there are 1651 records, divided as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 202 temporary marketing cessations</li> <li>- 620 shortages due to production, commercial o regulatory problems</li> <li>- 6 marketing suspensions</li> <li>- 829 permanent marketing cessations</li> </ul>
<b>Croatia</b>	4%

## **PARTIE 4. Actions, améliorations mises en place ou à mettre en place pour limiter les pénuries de médicaments en Europe**

Une meilleure gestion des ruptures constitue un enjeu stratégique. En effet, en plus de pénaliser le patient, de causer des problèmes de santé publique et d'augmenter la charge de travail des Autorités et des professionnels de santé amenés à rechercher des solutions subsidiaires, elles pénalisent également les industriels en provoquant une perte de revenus. Comme on a pu le voir, les pénuries sont nombreuses mais souvent imprévisibles, ce qui rend la mise en place de règlements et de solutions difficile. Cependant, quelques pistes d'améliorations sont possibles.

En octobre 2013, l'EMA a tenu un workshop sur les problèmes de pénurie de médicaments après avoir élaboré un « reflection paper » en Novembre 2012 (48). Celui-ci a permis d'instaurer un échange entre les différents acteurs de la chaîne de distribution et les Autorités de santé des Etats membres. Il a ainsi été mis en lumière ce qui pouvait être amélioré en matière de réglementation et les mesures que pouvaient prendre les industriels pour limiter le risque de ruptures. Il en est ressorti la nécessité pour l'EMA de trouver et de coordonner des procédés flexibles réglementaires sur le sujet. Un certain nombre de mesures ont donc déjà été prises pour améliorer la situation ( (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56)).

Notamment, un groupe de travail coordonné par l'EMA a été mis en place en Septembre 2012, comprenant des Etats membres volontaires pour travailler sur la problématique des pénuries. On retrouve ainsi dans ce groupe de travail l'Italie, la France, le Royaume-Uni, la Pologne, les Pays-Bas et des membres du CHMP. Ce groupe, le Product Shortage Virtual Group, s'est attaché à travailler sur différents axes tels que les critères de classification des médicaments dits « critiques », aboutissant à l'élaboration d'un arbre décisionnel (cf. partie 2.1.6.Produits retirés du marché) permettant de juger quand une pénurie doit être gérée au niveau Européen et non plus national. Enfin, ils ont proposé une communication sur les pénuries de médicaments et le rappel de médicaments (29).

De plus dans certains pays, des initiatives ont été lancées, telles que la constitution de groupes de travail ; des directives, des codes de conduite, des bonnes pratiques ou des plans de gestion liés aux pénuries de médicaments ont également été élaborés.

Un certain nombre de menaces ont donc été identifiées, et des mesures correctives existent désormais pour limiter le nombre de pénuries et apporter des réponses positives à l'Europe sur ce sujet (12), (57), (58), (59), (18).

## **4.1. Améliorations Européennes**

### **4.1.1. Un cadre administratif et législatif européen fort**

#### *4.1.1.1. Mise en place d'un contrôle centralisé*

Comme nous l'avons vu, les ruptures de stock ne sont pas uniquement un problème national mais européen ; il est donc essentiel de mettre en place des mesures au niveau de l'Europe et notamment un système de contrôle centralisé qui permettrait de revoir les modèles existants à travers les pays afin de les aligner, tout en prenant en compte les spécificités propres à chacun d'entre eux. Certaines ruptures de la chaîne d'approvisionnement du médicament peuvent affecter potentiellement plus d'un marché et peuvent avoir certains points communs ; dès lors, une approche commune des différents pays permettrait également aux industriels d'avoir une meilleure visibilité sur les actions qu'ils doivent mettre en place.

Une harmonisation européenne du cadre et des décisions réglementaires est nécessaire. L'Académie Nationale de Pharmacie en France propose notamment la mise en place d'un processus de décision harmonisé (notamment une reconnaissance mutuelle), afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations (16).

Pour l'OMS, les priorités sont d'élaborer notamment: (60)

- des normes de bonnes pratiques en matière de gestion des pénuries,
- des données consolidées sur le volume et la consommation des médicaments considérés comme « vulnérables »,
- des stratégies de tarification appropriées afin de garantir l'approvisionnement en médicaments « vulnérables ».

Les pénuries de médicaments préoccupent tous les pays, et une approche coordonnée dans l'ensemble des systèmes de santé des pays européens s'impose donc pour atténuer leur impact sur la santé publique. Une prise en main européenne est en effet indispensable si l'on veut faire avancer les questions prioritaires en vue d'améliorer l'accès aux médicaments nécessaires dans les différents membres de l'UE.

Pour les associations de patients et les professionnels de la santé européenne, la création d'un bureau européen ayant pour mission de contribuer à la prévention et à la résolution des pénuries et chargé de communiquer des informations sur les pénuries aux patients et aux professionnels de la santé est une priorité. Ce bureau permettrait également de décider de la répartition, en cas de pénuries, des stocks restants entre les pays européens, en consultation avec les professionnels de la santé et les patients. Sinon, il y a un risque majeur que la plus grande partie du stock restant soit destinée à des pays qui paient un prix plus élevé pour les médicaments (39).

#### *4.1.1.2. Une définition commune*

Une approche claire vers une ou plusieurs définitions de la pénurie, associant la cause, la quantité et la durée de la pénurie contribuerait à soutenir les efforts déployés en vue de la résolution du problème. Une définition harmonisée dans toute l'Europe sur les pénuries de médicaments apparaît donc comme une première démarche essentielle dans la réforme réglementaire européenne sur les pénuries de médicaments.

Premièrement, les comparaisons internationales en seraient facilitées. Par exemple, les Autorités nationales compétentes pourraient facilement contrôler si une pénurie de médicaments est un problème international ou national. Cette information pourrait également les aider à trouver des solutions potentielles. Deuxièmement, l'ampleur des pénuries de médicaments pourrait être objectivement estimée au sein de l'UE. Comprendre l'ampleur du problème permettrait de prendre les mesures qui s'imposent pour lutter contre les pénuries de médicaments, tant de la part de l'industrie que des Autorités nationales. Troisièmement, une définition uniforme faciliterait également la communication entre les différents acteurs de la chaîne du médicament (9).

#### *4.1.1.3. Un système de notification global*

Un mécanisme européen de notification pourrait en outre fournir des informations précieuses sur le développement du marché européen des médicaments. Les données contribuant à un mécanisme de notification global devraient provenir de sources vérifiées et être validées. L'intérêt d'avoir un accès public aux bases de données ainsi qu'à des rapports publics a été clairement reconnu. (60).

Il importe donc de mettre en place une harmonisation des formulaires de notifications à travers les Etats membres pour permettre à l'EMA d'élaborer un système dans lequel la

collecte d'informations est cohérente et où les bases de données de pénuries seront harmonisées entre les pays. Cela faciliterait également la collaboration entre les différents Etats et aiderait les pays sans mécanisme existant à en établir un. L'EMA estime que ce manque d'harmonisation entraîne des conditions d'interprétations variables dans les rapports sur les pénuries de médicaments en Europe, ce qui rend difficile la réalisation d'analyses comparatives (61).

#### ***4.1.1.4. Une liste de tous les médicaments commercialisés en Europe***

Cette liste, qui serait régulièrement mise à jour, permettrait, en cas de pénuries sur des médicaments n'offrant pas d'alternatives thérapeutiques dans un pays, de trouver un autre Etat membre commercialisant ces mêmes médicaments, ou des traitements alternatifs, qui pourraient être importés pour pallier à ces pénuries. Cela faciliterait la prise en charge des ruptures tout en améliorant les conséquences pour le patient. Si un système de notification global était effectivement mis en place, il pourrait surveiller une liste de médicaments à hiérarchiser en fonction des caractéristiques du produit et du marché.

#### ***4.1.1.5. Un rapport reprenant les données européennes sur les pénuries***

Il est difficile d'obtenir des données quantitatives sur les pénuries. Chaque acteur a ses propres données relatives à la circulation des produits à travers les éléments de la chaîne d'approvisionnement. Comme l'obtention des données sur les pénuries n'est pas harmonisée entre les pays, il n'existe pas une seule base de données reprenant les mêmes informations. Le problème n'est pas le manque de données, mais peut-être une réticence à partager celles-ci. Le rapport reprenant les données européennes sur les pénuries devrait être basé sur les données communiquées par tous les acteurs de la chaîne du médicament, de façon transparente, afin d'obtenir de réels chiffres sur la situation des pénuries en Europe, car cela reste le plus gros point d'ombre aujourd'hui !

### **4.1.2. Une amélioration de la coopération entre les Etats membres et toutes les parties prenantes**

Bien que l'EMA soit dans le processus de consultations concernant les pénuries, il semble y avoir peu de coordination entre les diverses Autorités des pays européens, de même qu'entre les organismes réglementaires et les différents acteurs de la chaîne du médicament. L'amélioration de la communication reste un point critique !

La coordination, la communication et la transparence devraient être des principes fondamentaux dans toutes les actions prises entre les parties concernées aux niveaux national et européen (60).

#### *4.1.2.1. Une augmentation de la communication*

Actuellement, le plus grand soin est pris par chacune des parties concernées de ne pas enfreindre la libre circulation des marchandises et d'autres principes de libre-échange au sein de la Communauté européenne. Cependant, le concept d'un marché totalement libre devient difficile à appliquer de manière adéquate. Ceci est d'autant plus le cas lorsque la santé de tous les citoyens est en jeu. Une discussion entre toutes les parties prenantes doit avoir lieu sans la crainte de représailles juridiques et politiques afin de trouver enfin des solutions à ces pénuries.

En cas de pénurie, en effet, une coordination tant européenne qu'internationale est nécessaire « pour assurer une répartition juste et adéquate de l'offre restante », et des critères médicaux doivent être définis pour cibler les stocks restants sur les patients les plus nécessiteux, indiquent divers groupes de patients et de professionnels de la santé (60). Nous pensons par exemple à l'utilisation d'un « système d'alerte rapide », mécanisme qui pourrait être utilisé pour alerter les Etats membres des pénuries existantes dans d'autres marchés. Ce mécanisme est à ce jour utilisé entre autres pour la pharmacovigilance, afin de suivre les effets indésirables.

#### *4.1.2.2. Une transparence accrue*

Avec une plus grande transparence dans la chaîne d'approvisionnement, il serait plus facile pour les Autorités nationales :

- d'identifier les lacunes de la réglementation,
- de prévoir quand et où les pénuries sont susceptibles de se produire,
- de concentrer les ressources limitées sur les zones qui présentent le plus grand risque pour la sécurité d'approvisionnement,
- et de concevoir des réponses réglementaires appropriées avant que le patient ne soit affecté.

Une transparence accrue figure d'ailleurs dans les objectifs de la politique de la directive sur les médicaments falsifiés, qui encourage d'une part à une plus grande transparence et, d'autre part, à une coopération au-delà des frontières par les Autorités nationales. Cette coopération les obligerait à soumettre certaines informations (par exemple, les dossiers de conformité des grossistes qui ont passé des inspections, et la preuve d'autorisations et certificats de bonnes pratiques appropriés) à une base de données centralisée, accessible au public, gérée par

l'EMA. Cette vérification de la conformité des parties prenantes à leurs obligations réglementaires respectives permettrait aux Autorités d'améliorer leur capacité à anticiper et à identifier les pénuries d'approvisionnements potentielles à un stade précoce.

#### ***4.1.2.3. Importer rapidement des produits dans les zones de pénuries***

Comme décrit dans la partie 2, il existe déjà un cadre juridique solide en place entourant l'obligation d'approvisionnement continu et la cessation de commercialisation. Cependant, cette législation pourrait être renforcée et élargie pour donner la capacité aux Etats membres d'utiliser des produits provenant d'autres marchés, même si l'étiquetage de l'emballage ou le nom n'est pas exactement le même que celui enregistré dans le pays, sur une base d'urgence. L'un des remèdes possibles en cas de pénurie de médicaments consisterait donc en la possibilité pour les médecins de prescrire un médicament sans licence si un produit enregistré n'est pas disponible sur le marché. Dans les États membres de l'UE, cela fait référence à la possibilité d'utiliser l'article 5 de la directive 2001/83/CE. Cependant la prescription de médicaments sans AMM en vertu de l'article 5 nécessite toujours une forme d'autorisation des Autorités nationales. L'obtention d'un permis spécial délivré par les Autorités du pays est généralement nécessaire dans de tels cas (1).

#### ***4.1.2.4. Un étiquetage harmonisé entre les pays***

L'une des solutions proposées afin d'améliorer la situation de la prévention des pénuries par l'Académie Nationale de Pharmacie en France est de mettre en place un étiquetage harmonisé au niveau européen du packaging et, pour les notices, « d'intégrer au revers des étuis des flash-codes, permettant aux personnels hospitaliers voire au patient d'avoir accès a minima, à une notice « universelle » rédigée en langue anglaise, voire compte tenu des possibilités informatiques d'avoir accès à une notice multilingue. » (16)

#### ***4.1.2.5. Une responsabilisation plus forte des industriels***

Toute société qui demande une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments essentiels devrait élaborer un plan d'évaluation du risque de pénurie d'approvisionnement dans le cadre de cette demande. Le fabricant devrait expliquer en détail comment sa capacité de production sera en mesure de satisfaire la demande et quelles seraient les mesures à prendre si la demande s'avérait supérieure aux prévisions ou en cas de problèmes de fabrication. Comprendre la demande mondiale et nationale, en particulier pour les produits vulnérables, est très importante. Bien qu'il puisse ne pas y avoir forcément de solution

parfaite, il est capital de rechercher des médicaments de remplacement disponibles sur le marché (60).

#### ***4.1.2.6. Assurer une relocalisation de la fabrication des substances actives en Europe***

Pour de nombreuses organisations, la dépendance de l'Europe vis-à-vis des pays tiers pour la synthèse de substances actives entrant dans la composition des médicaments est un problème majeur. Relocaliser une partie de la fabrication des substances actives en Europe, pour permettre à terme une indépendance de l'Europe dans les fabrications des « médicaments indispensables » est un enjeu primordial. Pour y arriver, les membres de l'Académie Nationale de Pharmacie en France proposent d'adopter un système similaire à celui des Etats Unis, avec son modèle de redevance GDUFA, ce qui permettrait donc de taxer à l'importation des substances actives fabriquées hors Europe. Ils développent également l'idée de la mise en place d'un crédit d'impôt-production pour inciter à la relocalisation de la production des matières actives et des formes pharmaceutiques injectables, et pour encourager la recherche française et européenne en matière de nouveaux procédés de synthèse. Enfin, pour les « médicaments indispensables » identifiés, le but est de promouvoir l'harmonisation des formes et des formules pharmaceutiques au niveau européen (16).

## **4.2. Améliorations Nationales**

### **4.2.1. Un meilleur suivi des pénuries nationales**

De nombreux États membres ont commencé à introduire des mécanismes permettant de surveiller et de suivre les ventes de médicaments ; cependant, comme démontré dans la partie 3, il est encore difficile pour certains Etats de donner un chiffre précis sur le nombre de médicaments en rupture. Un meilleur suivi permettrait par conséquent une meilleure information sur les pénuries.

La réalisation de cet objectif se baserait notamment sur la mise en place d'un système de notification dans tous les pays, qui serait accessible à tous les professionnels de santé et construit sur la participation de toutes les parties prenantes de la chaîne d'approvisionnement.

Le développement de fortes *guidelines* adoptant une approche systématique face à une pénurie telle qu'une « approche de gestion des incidents » permettrait également à tous les acteurs de la chaîne d'appréhender de façon plus constructive les pénuries.

#### **4.2.2. Assurer l'égalité d'accès**

Les contrôles des prix nationaux signifient l'absence de marché unique des produits pharmaceutiques. Au lieu d'alimenter les distorsions du marché, le but serait d'avoir un prix abordable dans chaque marché, fondé sur des critères objectifs, afin de garantir une égalité d'accès aux patients au sein d'un pays et de l'UE, tout en limitant le commerce parallèle. Un prix juste des médicaments doit être à la fois rentable pour le fournisseur et abordable pour l'acheteur.

Des prix excessivement élevés rendent certains médicaments brevetés inabordables pour les systèmes de santé, et des mesures destinées à pallier ce problème ont été largement discutées, par exemple pour les traitements anticancéreux et les nouveaux médicaments destinés à traiter l'hépatite C. La première approche consiste à négocier avec le titulaire du brevet pour parvenir à un accord mutuellement acceptable. Si cela échoue, les flexibilités de l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), telles que les licences obligatoires, peuvent alors être utilisées; Cependant, cela a des implications et des coûts importants, ce qui doit être soigneusement pris en compte. À l'opposé, les prix bas de certains médicaments non brevetés contribuent à la pénurie de médicaments. Par exemple, le méthotrexate est crucial pour le traitement de nombreuses affections oncologiques et immunologiques, et pourtant, il a été rapporté qu'il faisait cruellement défaut. Un prix minimum global convenu aiderait-il à le maintenir sur le marché? Comment un tel prix serait-il fixé? On peut citer l'exemple de l'Australie, où les fabricants peuvent demander un prix plus élevé pour les produits dont les marchés sont limités. Il faudrait donc identifier les médicaments indispensables dont le prix est la condition limitante de disponibilité et réviser leur prix (60), (62).

#### **4.2.3. La mise en place d'un système de rationalisation**

Des lignes directrices sur la façon de rationner l'utilisation de certains produits jusqu'à ce que la situation de pénurie ait été résolue, pourraient être une solution: cela permettrait en effet d'optimiser l'accès aux traitements pour les patients les plus nécessiteux, notamment en

restreignant les indications de certains produits ponctuellement, le temps de la pénurie, ou alors en limitant l'importation parallèle.

L'imposition de quotas par les grossistes sur les ventes aux pharmacies afin de limiter les exportations parallèles a déjà été utilisée par de nombreux pays. Ces impositions de quotas sur les commandes de médicaments (bien que mis en place pour assurer la stabilité des approvisionnements en médicaments) contribuent à donner une image globale des pénuries dans de nombreux pays, affectant en particulier les établissements de soins de santé ou les patients dont l'accès aux médicaments peut être limité suite ces quotas.

Les sociétés pharmaceutiques lituaniennes créent parfois des régimes spéciaux pour leurs produits, les vendant uniquement à des pharmacies sélectionnées ou ne disposant d'un accord qu'avec certains grossistes, dans le but de protéger ainsi leurs médicaments de l'exportation parallèle.

L'EMA a indiqué que les États membres peuvent prendre des mesures pour prévenir ou pallier les pénuries de médicaments en limitant la libre circulation des marchandises dans l'UE. Les Autorités des États membres peuvent donc limiter la fourniture de médicaments aux opérateurs d'autres États membres par des distributeurs grossistes et exiger la notification ou l'autorisation pour cette activité, dans la mesure où de telles restrictions sont justifiables (c'est-à-dire proportionnées pour protéger la vie et la santé des personnes en prévenant la pénurie de médicaments). Le champ d'application des notifications ou des autorisations doit être limité aux médicaments déjà en pénurie ou en risque de pénurie, compte tenu de la disponibilité de traitements alternatifs. Les restrictions de fourniture établies en dehors de l'État membre doivent être adoptées sur la base de critères transparents, accessibles au public et non discriminatoires, connus à l'avance des opérateurs économiques, de manière à garantir que les restrictions éventuelles ne soient pas imposées de manière arbitraire. Les décisions des Autorités des États membres devraient pouvoir faire l'objet d'un recours devant les instances administratives ou judiciaires nationales compétentes. Ainsi, toute décision de refus d'exportation doit pouvoir faire l'objet d'un recours devant les tribunaux (35).

#### **4.2.4. Une optimisation et une flexibilité réglementaire**

Une application plus cohérente et plus astreignante des obligations existantes mises en place pour améliorer l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement et anticiper les pénuries d'approvisionnements à un stade précoce est absolument nécessaire. Ces améliorations peuvent être faites au niveau national et peuvent être facilitées par le partage des meilleures

pratiques et par des consultations plus étroites avec les parties prenantes. Les grossistes, les courtiers et les pharmacies sont soumis à des régimes de licences différents. Bien qu'en principe, ils soient libres de mener plusieurs activités, ils doivent avoir la licence appropriée pour chaque activité. Les distributeurs sont tenus d'avoir des plans de contrôle de qualité et d'urgences suffisants. Le strict respect de ces obligations réglementaires est essentiel pour l'intégrité et la fiabilité de la chaîne d'approvisionnement globale. Ces obligations de service public doivent être interprétées et appliquées de manière proactive. Le non-respect devrait entraîner l'application de sanctions dissuasives.

Cependant, en ce qui concerne l'objectif de maintenir « un approvisionnement approprié et continu », les défis industriels sont nombreux, comme « réduire les temps de production, augmenter la productivité et, pour ce faire, réduire la variabilité des étapes de production. » Dans ce but, un investissement dans de nouvelles capacités industrielles est nécessaire, ce qui engendre des modifications, des variations de l'autorisation de mise sur le marché. Une optimisation des procédures de variation est donc essentielle si l'on veut que ces modifications puissent être rapidement mises en place et qu'elles ne soient pas ralenties par le temps nécessaire à l'évaluation des variations, qui est très disparate suivant les pays (16).

L'EMA a lancé en avril 2018 une enquête sur la stratégie à adopter par les États membres, lorsqu'un rapport d'inspection conclut au « non-respect des bonnes pratiques de fabrication » pour certains médicaments, et tout spécialement lorsque cette conclusion peut conduire à une pénurie de médicaments critiques. En effet, selon l'EMA, il est important que chaque Autorité examine, avec le titulaire de l'AMM, les mesures dérogatoires éventuelles autorisant la libération de lots permettant ainsi d'éviter une pénurie de médicaments. Chaque État membre pourrait ainsi décider d'atténuer ou d'accepter le risque. Cependant, pour l'Académie Nationale de Pharmacie en France, un nouvel échelon dans la distorsion entre les États membres se dessine en fonction de la doctrine d'inspection « entre les États membres acceptant le principe d'une flexibilité réglementaire (...) pour faciliter la libération de lots de médicaments essentiels et ceux éloignés culturellement de cette notion, qui ne l'accepteront pas » (16).

#### **4.2.5. Revoir les conditions d'appels d'offres**

Les appels d'offres et les pratiques d'achat devraient faire l'objet d'un examen critique afin de déterminer les causes possibles des pénuries. En effet, il faut revoir les conditions des appels

d'offres en milieu hospitalier, en favorisant la régionalisation et la multiplicité des fabricants. Il est également souhaitable d'étendre le délai entre la date d'obtention de l'appel d'offres et la date de début du marché, afin de permettre aux laboratoires d'avoir mis en place les dispositions nécessaires pour pouvoir approvisionner les différentes structures. De même, imposer un quota prévisionnel comportant une marge réfléchie pour permettre aux fabricants une meilleure programmation des campagnes de fabrication, privilégier des engagements d'achat anticipés pour les médicaments prioritaires, et enfin, élaborer des facilités de crédit qui favorisent la cohérence et la prévisibilité des flux de trésorerie et la consolidation des spécifications de produits sont autant d'axes d'amélioration à étudier (13), (60).

## Conclusion

Les pénuries de médicaments, par leur incidence élevée et croissante, par leur impact sur la santé des patients, constituent un vrai problème de santé publique. Le résoudre est d'une extrême complexité de par la multiplicité, tant des causes que des acteurs qui entrent en jeu, et cette complexité est encore augmentée par le nombre limité de données européennes à ce sujet.

Un nombre important de règlements européens, mais aussi nationaux, existent afin d'endiguer ce phénomène. Cependant, ils restent difficiles à appliquer par toutes les parties prenantes de la chaîne du médicament suite au manque d'une réglementation claire donnant des définitions précises et harmonisées entre les Etats membres. Ainsi, les diversités nationales complexifient encore plus le problème des pénuries pour les industriels, qui ont du mal à se repérer dans toutes les spécificités locales et, notamment, les systèmes de notifications des pénuries différant d'un pays à un autre. En raison de l'accroissement continu des pénuries, un certain nombre d'Etats ont décidé, de mettre en place des mesures pour limiter l'effet causé par celles-ci au niveau national. Ces mesures, qui se présentent sous des formes très diverses, sont pour certaines très innovantes. Une communication entre tous les Etats membres en vue d'échanger sur le sujet pourrait donc s'avérer très bénéfique, de même que la construction d'un dialogue entre tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament et les Autorités de santé.

En effet, même si l'EMA a commencé à s'attaquer au problème des ruptures de stock à travers la tenue d'un *workshop* en 2013 et la mise en place de groupes de discussion qui ont conduit à un certain nombre d'améliorations du système réglementaire européen, il reste encore des actions essentielles à mettre en place qui contribueraient à réduire les pénuries sur les marchés qui connaissent actuellement des ruptures (55). Par ailleurs, la communication sur les pénuries de médicaments en Europe devrait impérativement être standardisée, et une plus grande transparence sur les raisons conduisant aux ruptures de stock est absolument nécessaire afin de pouvoir investiguer sur ce problème.

Enfin, un suivi des conséquences, engendrées par les pénuries, sur le marché doit également être mis en place, que ce soit au niveau national ou européen, par les différentes Autorités compétentes pour permettre de présenter des solutions fondamentales qui résoudront le problème des pénuries en Europe.

## Bibliographie

1. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, (J.O.C.E n°L 311, du 28 novembre 2001, p. 67–128).
2. Résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour améliorer l'accès aux médicaments (2016/2057(INI)).
3. Bochenek, T., Abilova, V. et Al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Front Pharmacol.* 2017; 8:942. doi: 10.3389/fphar.2017.00942.
4. Loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités coordonnée le 14 juillet 1994. Partie 1.- art. 72bis du Parlement Belge.
5. Agence de Santé Italienne (AIFA). Carenze e indisponibilita. [En ligne] 2018. [Citation : 1 09 2018.] <http://www.aifa.gov.it/content/carenze-e-indisponibilit%C3%A0>.
6. Agence Espagnole des médicaments et produits de Santé (AEMPS). Problemas de suministro de medicamentos. [En ligne] [Citation : 1 09 2018.] <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/home.htm>.
7. LEEM. Dossier de presse : « Ruptures de stock et d'approvisionnement », 20 mai 2014.
8. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain (J.O. 30 septembre 2012).
9. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 253. doi:10.3389/fphar.2015.00253.
10. HPRA. Medicinal Product Shortages A framework for a multi-stakeholder approach to handling shortages of human medicinal products . [En ligne] 2018. [Citation : 26 10 2018.] <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/hpra-medicines-shortages-framework---for-consultation.pdf?sfvrsn=4>.

11. France G. « Médicaments : Ruptures de Stocks, Ruptures d’approvisionnement » Une problématique polymorphe, diversité d’origines, solutions plurielles, dans la perspective d’un environnement global économique difficile et en pleine mutation. [En ligne] 2013.  
[Citation : 10 10 2015.]  
[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/FRANCE\\_Georges\\_intro\\_2013.03.20.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/FRANCE_Georges_intro_2013.03.20.pdf).
12. Birgli. An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with a more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain, and the United Kingdom, juillet 2013.
13. De Weerdt, E., Simoens, S., Casteels, M., and Huys, I. Time investment in drug supply problems by flemish community pharmacies. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 568. doi:10.3389/fphar.2017.00568
14. EMA. EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU, 5 juillet 2018; EMA/459276/2018.
15. Garré, Coline. Valsartan : en prévision de fortes tensions en septembre, l'ANSM actualise ses recommandations. *Le Quotidien du Medecin*, 22 août 2018.
16. Académie nationale de pharmacie. Rapport de l’Académie nationale de Pharmacie « Indisponibilité des médicaments », 20 juin 2018.
17. Pauwels K., Simoens, S., Casteels, M., and Huys, I. Insights into european drug shortages: a survey of hospital pharmacists. . *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119322.
18. Torjesen. Drug shortages: it’s time for Europe to act. *The Pharmaceutical Journal*, 31 January 2015, Vol 294, No 7847, online, 2015.
19. Ordre national des pharmaciens. Cahier thématique n°8: Ruptures d’approvisionnement de médicaments, 2015.
20. Directive 2004/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à la coordination des procédures de passation des marchés publics de travaux, de fournitures et de service. 2004. (J.O.C.E n° L 134, du 30 avril 2004, p. 114–240).
21. (EAHP), European Association of Hospital Pharmacists. *Medicines Shortages in European Hospitals*, octobre 2014.

22. De Weerd, E., De Rijdt, T., Simoens, S., Casteels, M., and Huys, I. Time spent by Belgian hospital pharmacists on supply disruptions and drug shortages: An exploratory study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0174556. doi: 10.1371/journal.pone.0174556
23. EPHA. Medicines shortages in Europe: A disconcerting operational and communication challenge. [En ligne] 24 mai 2014. [Citation : 10 10 2018.] <https://epha.org/medicines-shortages-in-europe-a-disconcerting-operational-and-communication-challenge/>.
24. Casassus, B. Europe urged to take action on drug shortages. *The Lancet*, 4 avril 2015; 385(9975):1279-80. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60667-5.
25. Lipworth, W., and Kerridge, I. Why drug shortages are an ethical issue. *Australas Med J*. 2013; 6(11): 556–559. doi: 10.4066/AMJ.2013.1869.
26. Pauwels K. et al. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? *BMC Health Serv Res*. 2014; 14: 438. doi:10.1186/1472-6963-14-438.
27. ANSM. Liste des médicaments indispensables / essentiels, version de janvier 2008, actualisée en septembre 2013.
28. ANSM. Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM., 12 mars 2015.
29. Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (J.O.C.E n° L 136, du 30 avril 2004, p. 1–33).
30. Commission Européenne. Notice to applicants volume 2a procedures for marketing authorisation chapter 1 marketing authorisation 2.4. Décembre 2016, revision 6.
31. EFPIA. Policy proposals to minimise medicine supply shortage in Europe. 2014.
32. Traité Sur Le Fonctionnement De L'union Européenne (TFUE) version consolidée (J.O.C.E n° C-326, du 26 Octobre 2012, p. 47–390.) Article 34 et 35.
33. EMA. Summary of Responses to the Questionnaire on the Measures implemented in the Member States territories in the context of Article 81 of Directive 2001/83/EC, 2018.

34. EMA. Paper on the obligation of continuous supply to tackle the problem of shortages of medicines Agreed by the Ad-hoc technical meeting under the Pharmaceutical Committee on shortages of medicines on 25 May 2018 .
35. EMA. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. Chapitre 19. Withdrawn product notification and Chapitre 20. Marketing and cessation notification, 2015. EMEA-H-19984/03.
36. EMA. Medicine shortage (website). [En ligne] [Citation : 10 10 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/medicine-shortages>.
37. EMA. Shortages Catalogue (website). [En ligne] [Citation : 10 10 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/find-medicine/human-medicines/shortages-catalogue>
38. Common Position between Patients', Consumers, and Healthcare Professionals' Organisations involved in the Activities of the European Medicines Agency on: Supply Shortages of Medicines, 4 Octobre 2013.
39. EMA. EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD). [En ligne] [Citation : 15 10 2018.] <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/evMpd01.asp>.
40. Bernini C. Medicines shortages: an European overview? Pharma world magazine, 4 avril 2014.
41. AESGP, EFPIA, EGA & PPTA. Quality and Manufacturing Driven Supply Disruptions: Industry Communication Principles to Authorities. Version 1, December 2014.
42. Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet.
43. Cristofari, J-j. Ruptures d'approvisionnement : l'industrie du médicament se dédouane à bon compte. Pharmanalyses, 24 mai 2014.
44. Projet de loi relatif à la santé, titre liminaire : rassembler les acteurs de la santé autour d'une stratégie partagée. 2015.
45. ANSM. Note pour la Commission Européenne, « Rapport sur la disponibilité des médicaments en Europe, rapport MATRIX : commentaires français ».

46. Ordre national des pharmaciens. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens n°12 : Le Dossier Pharmaceutique : 10 ans après sa création, le DP continue d'évoluer avec une profession en pleine mutation, 17 Novembre 2017.
47. EMA. Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problem, 22 November 2012. EMA/590745/2012.
48. EMA. Patient Health Protection Proposal for communication on medicinal product supply shortages and recalls of medicines, 10 October 2013. EMA/531390/2012.
49. EMA. Resources for issuing treatment recommendation during shortages of medicinal products, 21 May 2013. EMA/310484/2013.
50. EMA. Risk indicators for Shortages (Manufacturing and Quality), 2014. EMA/314804/2013.
51. EMA. Patient Health Protection Criteria for classification of critical medicinal products Shortages due to GMP non-compliance/quality defects, 3 September 2013. EMA/314762/2013.
52. EMA. Patient Health Protection Decision tree on escalation from national to European level Shortages due to GMP non-compliance/quality defects, 3 September 2013. EMA/314722/2013.
53. CHMP. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Points to consider for the overall assessment of a supply shortage of a medicinal product due to GMP Noncompliance /quality defects, 2 September 2013. EMA/352178/2013.
54. CHMP. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Closing report on assessment of a supply shortage of a medicinal product due to manufacturing and quality problems, 19 December 2013. EMA/443443/2013.
55. EMA. Workshop on product shortages due to manufacturing and quality problems: Developing a proactive approach to prevention (website), 14 Octobre 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-product-shortages-due-manufacturing-quality-problems-developing-proactive-approach>

56. ISPE. Drug shortages prevention plan, octobre 2014.
57. ISPE. Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues Final Report, 23. December 2014.
58. Académie nationale de pharmacie. Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement » Une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles, 20 mars 2013.
59. OMS. Global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems Who drug information, vol. 30 no. 2 2016.
60. Taylor, N-P. European Regulatory Roundup: EMA Looks to Harmonize Definition of Drug Shortage. Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS), 28 janvier 2016.
61. Brennan, Z. WHO offers new plan to limit drug shortages. Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS), 29 janvier 2016.

# Annexes

## Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux Agences de santé européennes

### National requirements in medicinal product shortage in EU countries

Dear Madam/Sir,

As part of my Master's degree and Pharmacy studies at the Poitiers' University, in France, I am writing a thesis about the national regulatory requirements of the temporary cessation of supply which leads to a medicinal product shortage in the European Union (EU). The current EU legislation remains unclear about some points which are subject to national interpretation by countries. In order to assess these differences, this survey is directed towards the Health Authorities of each European Member State.

The results of this survey will help improve the understanding of each country's national requirements and will bring to light differences of interpretation between them. Therefore these results might help clarify and harmonize the EU regulation.

The results of this survey will be sent to each Medical Authority which participates.

#### Relevant articles from Directive 2001/83/EC as amended

##### *Article 23a*

*After a marketing authorisation has been granted, the holder of the authorisation shall inform the competent authority of the authorising Member State of the date of actual marketing of the medicinal product for human use in that Member State, taking into account the various presentations authorised. If the product ceases to be placed on the market of a Member State, either temporarily or permanently, the marketing authorisation holder shall notify the competent authority of that Member State. Such notification shall, other than in exceptional circumstances, be made no less than two months before the interruption in the placing on the market of the product. The marketing authorisation holder shall inform the competent authority of the reasons for such action in accordance with Article 123(2).*

**In context of temporary cessation leading to shortage what are the practical procedures at the National Authorities level?**

In the European Union, the European Medicine Agency can be involved in certain situations and then coordinates medicinal product to address shortage. However, most medicine shortages are currently dealt with at national level by competent national authorities with different procedures, As a result of these differences it is difficult for industries to notify each Agency of shortages in a timely manner.

This survey does not take into account the permanent cessation of medicine production

**QUESTION 1**  
**Identification**

Country

Name

Date

(JJ/MM/AAAA)

Health Authority

Name

Other

Name

**QUESTION 2**

**What do you consider as a shortage in the context of temporary cessation of marketing?**

- a non-availability of the product at the level of community pharmacist
- a non-availability of the product at the level of distributor
- a non-availability of the product at the level of manufacturer
- Other

Write your answer:

**QUESTION 3**

**Are there any specific definitions or criteria in your national legislation for a shortage?**

- criteria of time
- criteria of duration
- criteria of public health risks
- criteria of the number of doses remaining in stock
- criteria of estimated days
- Other

*Write your answer:*

**QUESTION 4**

**What is the current national legislation in your country in terms of shortage?**

*Write your answer:*

In this survey we define two types of shortage:

**Manufacturer's stock shortage:** It is an upstream disruption on the medicinal product manufacturing chain: either the medicine cannot be manufactured or the medicine is manufactured, but its control is not fully compliant with quality standards. It will not be allowed to enter the distribution circuit. This stock out is due to manufacturing or quality problems of the medicinal product.

**Shortage due to supply disruption:** It occurs downstream on the drug manufacturing chain: the manufactured medicinal product cannot be distributed in all community pharmacies. But in this case it's not due to a quality problem of the drug but to a supply chain management problem.

### **QUESTION 5**

**Do you make a difference between Manufacturer's stock shortage and Shortage due to supply disruption?**

No

Yes

*Write your answer:*

### **QUESTION 6**

**To whom should a shortage be notified?**

*Write your answer:*

**QUESTION 7**

**How are you currently informed of a possible temporary cessation of supply?  
(please assign a %)**

- the patient  %
- the pharmacist  %
- the distributor  %
- the manufacturer  %
- the doctor  %
- the hospital  %
- others  %

**Total = 100 %**

**QUESTION 8**

**If the MAH is temporarily out of stock but the distributors/pharmacies still have stock, should the MAH still notify the national authority?**

*Write your answer:*

**QUESTION 9**

**If there is no public health impact, is it still a requirement to send a notification?  
(e.g. if one medicine is out of stock but another medicine which is authorised for the  
same indication(s) is available?)**

No

Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 10**

**Is there any difference for the notification of cessation of supply depending on the  
type of registration procedure of the medicinal product (i.e. any difference  
between Centrally Approved products and products approved via national  
procedure/MRP/DCP)?**

No

Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 11**

**Is there a national standard template for a shortage notification available?**

No

Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 12**

**Is there an email/database to which all notifications of cessation of supply must be sent/inserted?**

- No  
 Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 13**

**Do you have a database with the list of the medicinal product which is unavailable at a given time?**

- No  
 Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 14**

**Do you provide information on potential replacements/alternative medications to the health care providers?**

- No  
 Yes

*Write your answer:*

**QUESTION 15**

**What is the number/percentage of medicinal product in shortage in your country?**

*Write your answer:*



## Annexe 2 : La législation nationale en vigueur sur les pénuries de médicaments dans chaque pays européen ayant répondu aux questionnaires

Country	Legislation
<b>Estonia</b>	The distribution of a medicinal product must correspond to the need for treatment. A marketing authorisation holder must give written notice to the State Agency of Medicines of the commencement of the actual distribution of an authorised medicinal product in Estonia and, at least two months in advance, unless there are exceptional circumstances, give notice of interrupting or terminating the distribution of the medicinal product in Estonia and the reasons thereof. (Medicinal Products Act §64 (3))
<b>Austria</b>	It is mandatory to report supply shortages because of quality deficiencies and if th MAH ceases the marketing of a medicinal product temporarily or permanently.
<b>Latvia</b>	Regulation No 416 of the Cabinet of Ministers of the Republic of Latvia “Procedures regarding the Distribution and Quality Control of Medicinal Products” adopted on 26 June 2007
<b>Portugal</b>	Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto e Deliberação nº 50/CD/2012 .
<b>Germany (PEI)</b>	In Germany, the current national legislation indicates the obligation of the marketing authorisation holder to notify medicinal product shortages, it is specified in the paragraph 29, section (1C): "The marketing authorisation holder shall notify the competent higher federal authority in compliance with sentence 2 in the event of temporary or permanent cessation of the marketing of the medicinal product. Notification shall be submitted at least two months before the suspension of marketing. This shall not apply in the event of circumstances over which the marketing authorisation holder has no control."
<b>Germany (BfArM)</b>	In principle, national legislation offers the option of importing approved drugs from other EU countries or from products approved outside the EU (see Section 73(3) German Medicinal Products Act - AMG / Section 79 (4) AMG). It should be noted that a federal health system exists in Germany and that the respective competent state supervisory authorities are primarily responsible for making decisions, although measures are generally implemented in coordination if supply bottlenecks are affected.
<b>Sweden</b>	In the Medicinal Products Act (2015:315, chapter 4, 18 §) it is provided that marketing authorisation holders (MAH) should inform the Swedish Medical Products Agency, at least two months in advance, if they will temporarily or permanently stop marketing the medicinal product on the Swedish market.
<b>Belgium</b>	A notification has to be made when a medicinal product is or will be unavailable medicines when they are 14 days unavailable (by that time the stock of pharmacies might be affected). We are currently working hard on this matter and planning some changes: definition of shortage, time of notification, evaluating notifications, finding solutions, communicating possible solutions, etc...
<b>Italia</b>	The Italian legislation in force concerning medicine shortages is provided by: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Ministerial Decree of May 11, 2001</b> “<i>Definition of procedures to apply in case of temporary shortage of medicines in the national market</i>”; and</li> <li>2. <b>Legislative Decree no. 219 of April 24, 2006</b> on the Implementation of Directive 2001/83/EC on the Community Code on Medicinal Products for Human Use, and the Directive 2003/94/EC (article no. 38, par. 7 and 8); particularly: <ul style="list-style-type: none"> <li>· art. 34, par. 6, implementing art. 23a of Directive 2001/83/EC, requires MA Holders to provide, with a minimum two months' prior notice, all relevant data on the incoming shortage of their own product, such as the root-cause, starting date of supply disruption and expected date of its restore;</li> <li>· art. 105, implementing art. 81 of EC Directive 2001/83, which requires the MAHs to ensure appropriate and continued supplies of medicinal products, «<i>within the limits of their responsibilities</i>», in order to satisfy the patients' needs (par. 2); and to supply applicant</li> </ul> </li> </ol>

pharmacies within 48 hrs with their own medicinal products, in case these are lacking in the national distribution network (par. 4).

- art. 1, paragraph 1, letter s), providing an updated definition of Public Service Obligation, as amended by Legislative Decree no. 17 of February 19, 2014, implementing EU Directive 2011/62, which now provides the following additional disposal: *«medicines that were subjected to specific measures to prevent or limit states, even temporary, of shortage or unavailability on the market in the absence of viable therapeutic alternatives, cannot be subtracted to the distribution and the sell on the national territory»*.

According to such regulation, AIFA and the Ministry of Health should periodically publish a list of medicines «under short supply» that cannot be subject of export. At the current state of implementation, AIFA regularly publishes the list of medicinal products subject to production shortages (see Question no. 6). The Ministry of Health and AIFA may verify through the traceability data, already available for all medicines transactions in Italy, all exports related to products in the list, highlighting possible anomalies.

3. **Ministerial Decree of December 27, 2012**, establishing the rules, conditions and requirements under which the Chemical-pharmaceutical Military Plant of Firenze - a public no-profit manufacturing site established under Italian military laws and subject to the control of the Italian Ministry of Defence - may be requested to manufacture medicinal products in short supply on industrial scale or on a named patient basis.

**Croatia** Article 186 of the Medicinal Products Act : the marketing authorisation holder, as well as natural and legal persons operating as distributors on the Croatian territory, are required to ensure within their responsibility an adequate and uninterrupted medicinal product supply. The marketing authorisation holder is required to notify HALMED and the Ministry of Health, as well as the Croatian Health Insurance Institute (HZZO) for the medicinal product on the positive list, in a written form, without delay about the circumstances that may lead to interruption or shortage of the Croatian medicinal product market.

## Résumé

L'augmentation des situations de rupture de médicaments au cours de ces dernières années, en Europe est la cause de problèmes sanitaires croissants. De par leurs natures et causes diverses les pénuries de médicaments sont complexes à traiter. Il existe de nombreuses lois visant à réglementer et à limiter les pénuries de médicaments, que ce soit au niveau européen ou national. Cependant, la multiplication des règlements nationaux ne parvient pas à endiguer ce phénomène en augmentation constante et nécessite d'uniformiser et de clarifier la réglementation européenne en vigueur pour parvenir à une meilleure coordination des Etats européens.

Dans cette thèse sont abordés le contexte et les problèmes qu'engendrent ces arrêts de commercialisation temporaires mais également le cadre réglementaire actuel mis en place afin de réduire les ruptures de médicaments au niveau européen et national. Afin de faire un recensement des différentes mesures prises nationalement pour limiter les pénuries et leur impact et dès lors obtenir une vision globale du problème en Europe, un questionnaire a été envoyé aux Autorités compétentes des différents Etats membres de l'Union Européenne. Les réponses à ce questionnaire, les questions soulevées par le règlement européen actuellement en vigueur, et les moyens et actions à mettre en place par les différentes parties prenantes sont discutées afin de proposer des mesures pour améliorer la réglementation européenne et endiguer les pénuries de médicaments.

### Mots-clés:

Pénurie de médicaments, cessation temporaire de commercialisation, rupture d'approvisionnement, indisponibilité, EMA, Europe.

# SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**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 couverte d'opprobre et méprisée** de mes confrères et de mes consoeurs si j'y manque.

## Résumé

L'augmentation des situations de rupture de médicaments au cours de ces dernières années, en Europe est la cause de problèmes sanitaires croissants. De par leurs natures et causes diverses les pénuries de médicaments sont complexes à traiter. Il existe de nombreuses lois visant à réglementer et à limiter les pénuries de médicaments, que ce soit au niveau européen ou national. Cependant, la multiplication des règlements nationaux ne parvient pas à endiguer ce phénomène en augmentation constante et nécessite d'uniformiser et de clarifier la réglementation européenne en vigueur pour parvenir à une meilleure coordination des Etats européens.

Dans cette thèse sont abordés le contexte et les problèmes qu'engendrent ces arrêts de commercialisation temporaires mais également le cadre réglementaire actuel mis en place afin de réduire les ruptures de médicaments au niveau européen et national. Afin de faire un recensement des différentes mesures prises nationalement pour limiter les pénuries et leur impact et dès lors obtenir une vision globale du problème en Europe, un questionnaire a été envoyé aux Autorités compétentes des différents Etats membres de l'Union Européenne. Les réponses à ce questionnaire, les questions soulevées par le règlement européen actuellement en vigueur, et les moyens et actions à mettre en place par les différentes parties prenantes sont discutées afin de proposer des mesures pour améliorer la réglementation européenne et endiguer les pénuries de médicaments.

## Mots-clés:

Pénurie de médicaments, cessation temporaire de commercialisation, rupture d'approvisionnement, indisponibilité, EMA, Europe.