



les cahiers
*de l'Ordre national
des pharmaciens*

RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS

Agir collectivement
sur tous les fronts

8

L'Ordre national des pharmaciens regroupe les pharmaciens exerçant leur art en France, c'est-à-dire les diplômés qui exercent effectivement la pharmacie en métropole ou dans les départements et collectivités d'outre-mer. Il a été créé par une ordonnance du 5 mai 1945.

Ses principales missions, fixées par l'article L. 4231-1 du code de la santé publique, sont :

- > d'assurer le respect des devoirs professionnels ;
- > d'assurer la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession ;
- > de veiller à la compétence des pharmaciens ;
- > de contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels.

L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, C'EST...



**... une personne morale
de droit privé à mission
de service public**

Telle que qualifiée par le Conseil d'État dans son arrêt du 7 décembre 1984.



**... une autorité
de régulation**

Doté de pouvoirs administratifs et juridictionnels, l'Ordre assure la régulation de la profession de pharmacien.



**... une organisation
professionnelle**

L'Ordre veille à la compétence des pharmaciens et contribue, par ses études démographiques, à l'amélioration de la connaissance des ressources pharmaceutiques.



**... un interlocuteur
des pouvoirs publics**

Promoteur de la santé publique, l'Ordre est consulté par les pouvoirs publics.



**... le garant du respect
du code de déontologie**

L'Ordre est chargé par le code de la santé publique d'assurer le respect des devoirs professionnels.

n° 8



Sommaire

p. 2-3

Éditorial

Isabelle Adenot, président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens

p. 4-5

Ruptures d'approvisionnement : de quoi parle-t-on ?

p. 6 à 8

Chiffres clés

p. 9 à 11

Des causes multifactorielles, un phénomène structurel

p. 12-13

Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution

p. 14 à 17

Des dispositifs pour « gérer » les ruptures

La législation renforcée

p. 18-19

Gestion d'une rupture : deux exemples

p. 20-21

La mobilisation de l'Ordre

Agir collectivement sur tous les fronts

p. 22 à 25

Le DP-Ruptures : une innovation majeure

p. 26-27

Le DP-Ruptures : comment ça marche ?

p. 28-29

Pour aller plus loin...

Sites et ressources utiles

Éditorial d'Isabelle Adenot,
président du Conseil national
de l'Ordre des pharmaciens (CNOP)

“ **COLLABORER POUR MIEUX GÉRER
LES RUPTURES RELÈVE DE NOTRE
RESPONSABILITÉ COLLECTIVE.
IL Y VA DE L'INTÉRÊT DU PATIENT** ”

La France a connu dix fois plus de ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)* en 2014 qu'en 2008.

Ce constat de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) confirme ce que chacun d'entre nous, dans nos pharmacies de ville ou d'établissements de santé, ne cesse de dire. Les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes.

Ce qui signifie, pour les patients, pertes de chances, voire potentielles mises en jeu du pronostic vital, désagréments et angoisses ; pour les pharmaciens, ressources humaines et financières croissantes consacrées à la

gestion de ces ruptures pour trouver des solutions...

L'Ordre ne pouvait rester les bras ballants !

Depuis 2011, il contribue aux travaux du ministère de la Santé pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement. En octobre 2012, il publie ses analyses et recommandations puis, en 2013, lance le module Ruptures du Dossier Pharmaceutique (DP) pour améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Aujourd'hui, les pharmaciens connectés à ce module peuvent recevoir en temps utile toutes les informations nécessaires à cette gestion. Et en toute transparence, grâce aussi à ce module, chacun,

* Introduits par l'article 36 du projet de loi de santé, voir p. 5.



public, médias et professionnels, peut suivre sur le site de l'Ordre l'évolution du nombre de médicaments en rupture, et, par classe thérapeutique, le taux de ruptures et la durée de la rupture.

Vous proposer aujourd'hui ce cahier, c'est vous aider à mieux comprendre les causes des ruptures d'approvisionnement, partager avec vous l'aspiration collective qui existe pour apporter des réponses et vous présenter les récents apports

dans la loi de modernisation du système de santé.

Mieux gérer les ruptures est de notre responsabilité collective. Il y va de l'intérêt du patient.

Bonne lecture.

“ Dans le sillage des ruptures d'approvisionnement apparaissent la mise en danger de nos concitoyens, les ruptures de soins, les reports d'opérations... ”



DES RUPTURES DEVENUES ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Depuis 2006, les professionnels de santé de tous pays notent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. Celles-ci touchent aussi bien les pharmacies d'officine que les établissements de santé, et tous types de spécialités.

Selon le rapport d'activité 2014 de l'ANSM, 44 médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)* étaient concernés en 2008, contre 89 en 2010, 173 en 2012 et 438 en 2014.

Plus récemment, en juillet 2015, le tableau de bord du DP-Ruptures révélait que 187 codes CIP (références produits) étaient déclarés en rupture par des officines et des pharmacies à usage intérieur (PUI), 167 en août et 153 en septembre (tous médicaments). Pour ce dernier mois, la durée moyenne des ruptures était de 43 jours (22 jours en durée médiane)**.

La Fédération internationale pharmaceutique (FIP), lors de son sommet international sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments de juin 2013, auquel participait Isabelle Adenot, citait une enquête américaine portant sur

820 hôpitaux traitant des pathologies aiguës. Celle-ci relevait 17 % de reports fréquents des traitements en cas de rupture, 3 % de reports systématiques, 11 % de substitutions par un traitement moins efficace, 11 % d'absence régulière de traitement. À la clé, des dégâts fréquents pour la santé des patients dans 3 % des cas, et plus rarement dans 32 % des cas.

Des situations problématiques

Les situations peuvent ainsi être problématiques, surtout au-delà de 48 à 72 heures, notamment quand les produits de remplacement sont eux-mêmes rapidement en rupture. Se font jour des problèmes cliniques, comme des ruptures de soins, des arrêts de traitements chroniques ou des reports d'opérations. Les conséquences sont aussi d'ordre éthique (priorisation des patients) et économique.

Des patients inquiets

D'après l'Observatoire sociétal du médicament Ipsos-Leem (Les entreprises du médicament) 2015, 29 % des Français déclarent avoir peur de ne pas pouvoir acheter leurs médicaments en raison de ruptures de stock, contre 23 % en 2014.

Les chiffres conduisent tous à la même conclusion : les ruptures sont devenues un véritable enjeu de santé publique.

* Introduits par l'article 36 du projet de loi de santé, voir définition p. 5.

** Source : synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures, août 2015.

RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE QUOI PARLE-T-ON ?

DÉFINITIONS

RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT

Rupture de disponibilité d'un médicament dans le réseau de distribution - pharmacie d'officine et PUI - au-delà de 72 heures (cf. décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012). Elle peut être imputable à une rupture de stock ou à une rupture dans la chaîne de distribution.

RUPTURE DE STOCK

Rupture de disponibilité chez l'exploitant.

MÉDICAMENT « INDISPENSABLE », « ESSENTIEL »

Médicament placé dans une liste spécifique par les industriels pour son caractère « indispensable ». Parmi les critères retenus : la gravité de la maladie traitée, les pertes de chances potentielles des patients, le manque d'alternatives thérapeutiques, la population cible, la spécificité de la forme pharmaceutique...

MÉDICAMENT « D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR » (MITM)

Issu de l'article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé (à l'heure où nous imprimons ce cahier pratique, la loi n'est pas encore définitive), le terme désigne les « médicaments ou classes pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital [...] ou représente une perte de chance importante pour les patients [...] ».

CHIFFRES CLÉS



UN PHÉNOMÈNE D'AMPLEUR



94 jours

Durée moyenne des ruptures d'approvisionnement (tous médicaments) en 2013.

Dorénavant, un tableau est mensuellement mis à jour sur le site de l'Ordre (www.ordre.pharmacien.fr, rubrique Le DP > Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures).

[source : enquête Leem septembre 2012-octobre 2013 menée auprès de 90 laboratoires pharmaceutiques (princeps, génériques, vaccins...) ayant effectué au moins une déclaration de rupture auprès de l'ANSM - 180 déclarations]

438

Nombre de ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) enregistrées par l'ANSM en France en 2014, soit 10 fois plus qu'en 2008.

[source : rapport d'activité de l'ANSM, 2014]



5%

Pourcentage des médicaments en rupture (tous médicaments) commandés chaque jour par les pharmacies françaises.

[source : Académie nationale de pharmacie, séance du 20 mars 2013]

153

codes CIP (références produits) - tous médicaments - déclarés en rupture par les officines et les PUI en septembre 2015, 167 en août et 187 en juillet.

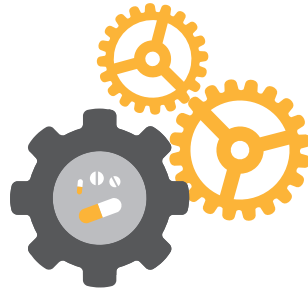
[source : synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures]



LES PRINCIPALES CAUSES

1. Production

(technique, qualité, analyse, recontrôle à l'exportation)



2. Augmentation des ventes

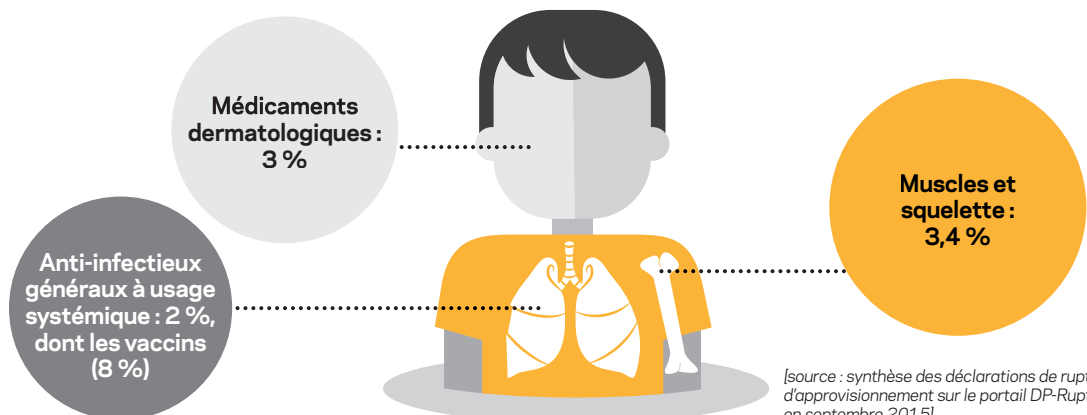
(capacité industrielle insuffisante)



3. Approvisionnement en matières premières ou excipients (production, livraison)

[source : enquête Leem septembre 2012-octobre 2013 portant sur les classes thérapeutiques jugées indispensables par les laboratoires et ayant été en rupture de stock - 148 déclarations]

LES PRINCIPALES CLASSES THÉRAPEUTIQUES CONCERNÉES (EN TAUX DE CODES CIP DE LA CLASSE DE MÉDICAMENTS EN RUPTURE)



[source : synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures en septembre 2015]

VILLE OU HÔPITAL ?

45 %

Pourcentage des pharmaciens hospitaliers européens confrontés à une rupture au moins une fois par semaine en 2014, dont 21,2 % de manière quotidienne.

[source : enquête menée entre mars et mai 2014 auprès de 607 pharmacies dans 36 pays européens, par l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (European Association of Hospital Pharmacists, EAHP), « Medicines shortages in European hospitals », octobre 2014, www.eahp.eu]



32 %

Taux de cas de rupture à l'hôpital répertoriés en France, fin 2012-début 2013.

[source : données issues du comité de pilotage des ruptures de stock mis en place en octobre 2012 par la direction de la surveillance de l'ANSM - 254 dossiers suivis au titre de l'article L. 512-6 du code de la santé publique, CSP]

À L'INTERNATIONAL



44

Nombre de ruptures recensées par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2014 (contre 251 en 2011), dont 30 dispositifs stériles injectables (contre 183 en 2011).

[source : FDA, www.fda.gov, rubrique Drugs > Drug Shortages]



Des causes multifactorielles,

UN PHÉNOMÈNE STRUCTUREL

En tête des causes structurelles de ruptures observées figurent la concentration et la délocalisation des sites de production de matières premières et de produits finis. Mais les origines ou facteurs aggravants de pénuries peuvent se situer à tous les niveaux de la chaîne du médicament. Avec des aléas qui se cumulent, les ruptures se multiplient.

Pour l'ANSM, l'explosion des ruptures d'approvisionnement de médicaments s'explique par « *les nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production, qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu* »*. Ceci est d'autant plus vrai pour les spécialités substituables, dont la problématique peut être l'arrêt de lignes de production actives dans certaines situations (brevet tombant dans le domaine public, pertes de parts de marché, baisse de rentabilité...). Mais aussi par la spécialisation des sites de production, notamment dans le cadre des produits biologiques. Quels que soient les profils d'exploitants, les stratégies actuelles sont associées à une mondialisation accrue, synonyme de risque accru de ruptures.

Flux tendus et délocalisations dopent le risque

Ce phénomène croissant de concentration et de délocalisation intervient dès la production de matières premières, notamment en Chine et en Inde. Selon un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), 60 % à

80 % des matières actives à usage pharmaceutique (en volume) sont fabriqués dans des pays hors Union européenne (UE), contre 20 % il y a 30 ans**. Certaines matières premières ont aujourd'hui un site unique de production. L'exemple de l'aspirine est régulièrement cité, peu de sites dans le monde fabriquent encore cette matière première.

Demême, la production de produits finis est sujette à la concentration, à la spécialisation et à la délocalisation. En cause : la recherche de rentabilité, mais aussi le rapprochement par les sites de production des marchés de consommation émergents plus dynamiques. La FIP cite notamment les marchés chinois, sud-africain, russe, brésilien ou indien. Par exemple, l'Inde représente à elle seule 70 % de la demande de cyclosérine, antibiotique utilisé contre la tuberculose ! Ainsi, l'accroissement et l'instabilité de la demande se conjuguent à la fluctuation de la production pour accroître le risque de ruptures. À des milliers de kilomètres des sources de production, tout aléa politique, informatique, industriel, climatique, de transport, a immédiatement beaucoup plus d'impact. Toute la chaîne peut se retrouver bloquée en raison de la rupture d'un simple excipient. ►►►

* Rapport annuel 2014 de l'ANSM.
** Rapport n° RM2012-115P de l'IGAS, Évaluation de la politique française des médicaments génériques, septembre 2012.

Interview

Clotilde Clément,
représentante du Gemme,
éluë du conseil central
de la section B de l'ONP

Quelles sont les principales spécificités des ruptures de stock et d'approvisionnement concernant les spécialités substituables ?

● ● L'attente sociétale de prix faibles obère la rentabilité au point de remettre en cause le maintien de chaînes de production, avec un risque de ruptures à la clé. De plus, la « captation » par un seul exploitant d'une source de matière première difficile

à synthétiser peut en rendre l'accès difficile pour les autres acteurs du marché. Surtout, la massification des appels d'offres hospitaliers et les fortes fluctuations d'un marché très concurrentiel pèsent sur le pilotage de la production : votre part de marché sur une spécialité peut varier de 3 % à 30 % en l'espace de deux mois. Un stock trimestriel peut partir en quinze jours. Inversement, la perte

d'un marché ou l'échec réitéré à des appels d'offres peut aboutir à une réduction de ses stocks ou à la fermeture de lignes de production, dont la réouverture nécessitera des mois. ● ●



Non-conformité de la qualité : un écueil grandissant

Dans son rapport d'activité, l'ANSM recense une « constante augmentation » des signalements de défauts de qualité de médicaments (624 en 2010, 1 699 en 2014), et les contrôles se multiplient, ce qu'approuvent les industriels^{***}. Exemple relevé en 2014 par l'Agence : suite à l'une des inspections de l'ANSM ayant relevé des irrégularités dans des documents de la société d'essais cliniques GVK Bio, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé de suspendre, à titre de précaution, des autorisations de mise sur le marché (AMM) de spécialités dont les essais de bioéquivalence avaient été réalisés par cette société. Cela a conduit à 33 suspensions d'AMM en France en décembre 2014 et janvier 2015. Selon un communiqué de l'ANSM en date du 27 août 2015, 18 de ces suspensions avaient été levées. De même, en Asie, des contrôles réalisés par les autorités locales peuvent entraîner la fermeture immédiate d'une usine, témoignent les industriels.

L'EMA liste, quant à elle, les ruptures concomitantes dans plusieurs pays^{****}. On constate ainsi qu'une rupture de tigécycline en mars 2015 a été consécutive à la présence de particules sur les bouchons des flacons de certains lots. Conséquence : deux à trois mois de perturbations d'approvisionnement dans treize pays de l'UE, dont la France. Un problème dans le processus de fabrication a réduit la production d'Insuman[®] (cartouche et stylo prérempli d'insuline) fin mars 2015, avec des ruptures dans cinq États européens. En avril 2014, des lots de midazolam ont été rappelés de cinq pays, en raison d'une possible contamination par d'autres médicaments sur le site de production...

Un incident peut s'avérer extrêmement compliqué à résoudre. Le cas des vaccins est symptomatique : ces derniers nécessitent au préalable un long délai de mise en forme pour les souches, sans parler de la phase de production. Avec l'inondation ou l'incendie d'une usine, par exemple, le temps de requalification du site par les autorités sanitaires peut entraîner un retard de production de douze à dix-huit mois...

Concentration de l'offre

S'ajoutent à toutes ces causes de ruptures les arrêts de commercialisation d'AMM pour raisons économiques ou exigences normatives croissantes.

Autre aléa souligné pour les spécialités substituables : sur le marché officinal, la concentration de l'offre peut compliquer la situation, même si, a priori, le développement de spécialités substituables permet de réduire le risque. « Une rupture touchant un exploitant détenant plus de 40 % de part de marché serait particulièrement aiguë, asséchant potentiellement le marché en moins d'un mois », indique Clotilde Clément, élue de la section B et membre du Gemme (Générique même médicament).

Des aléas dans la distribution

Côté chaîne de distribution, la généralisation des « flux tendus » peut aussi être génératrice de ruptures en cas de retard prolongé ou d'accident de transport, ou simplement en cas de mauvaise prévision des besoins dans telle ou telle région.

^{***} Rapport annuel 2014 de l'ANSM.

^{****} Site Internet de l'EMA.

Dans ce contexte, la coexistence dans l'UE du principe de libre circulation des biens avec la fixation de prix nationaux administrés a conduit naturellement à accentuer le commerce parallèle, depuis les États aux prix publics les moins chers vers les autres. S'en sont suivis des alignements de la demande à l'offre par pays effectués par les fabricants, dont le principe a été admis en France par l'Autorité de la concurrence. Et certains États incitent également leur réseau à dispenser des médicaments d'importation... L'ensemble du phénomène induit un risque de ruptures, qui a amené certains États, dont la France, à légiférer (voir p. 14).

Aussi, dans un contexte généralisé de « zéro stock », les conséquences de ruptures sont-elles de plus en plus difficiles à maîtriser. Elles sont surtout devenues structurelles, confirme Jean-Louis Touraine, député du Rhône et rapporteur du titre III du projet de loi de modernisation du système de santé. Cet état de fait a amené la France à prendre des mesures réglementaires et législatives.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Face aux ruptures liées à la production, l'EMA hiérarchise le risque

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*. On y découvre, notamment, une analyse de risque qui pourrait servir de modèle à la France, nous indique l'ANSM.

Étape 1

Les produits de l'exploitant sont classés en trois niveaux de risque 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.

*« Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues ».

Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution

POINTS DE RUPTURE ET LEURS CAUSES



EXTRACTION DES MATIÈRES PREMIÈRES

- Diminution des réserves
- Problèmes géopolitiques, climatiques, économiques des pays producteurs
- Demande imprévue et trop élevée
- Problème de transport
- Suspension d'activité suite à une inspection
- Concentration de la production

POINTS DE RUPTURE



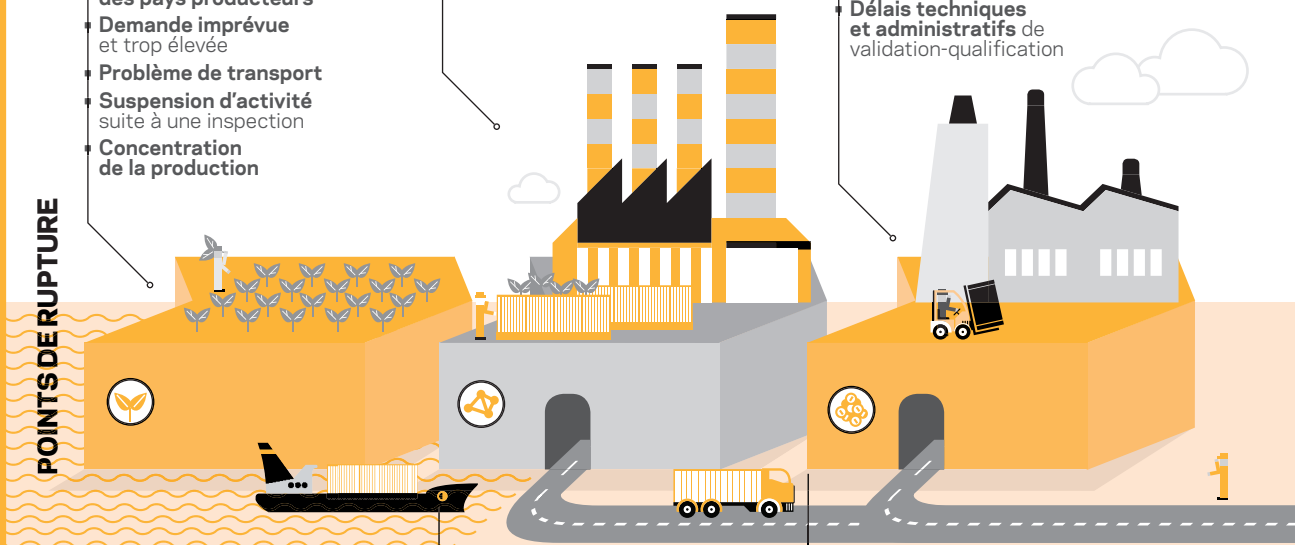
SYNTHÈSE DU PRINCIPÉ ACTIF/ EXCIPIENT

- Défaillance momentanée de production
- Qualité insuffisante par rapport aux exigences sanitaires
- Fermetures de sites liées aux inspections sanitaires
- Concentration de la production



USINES PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION ET/OU DE CONDITIONNEMENT

- Spécialisation trop poussée
- Concentration des sites de production
- Problèmes techniques, qualitatifs, économiques, de non-conformité des lots aux exigences de qualité
- Augmentation des ventes non prévisible
- Délais techniques et administratifs de validation-qualification



ACTIONS DE PRÉVENTION

- **Multisourcing**
- **Renforcement initial** du contrôle qualité

- **Plans de gestion des pénuries**
- **Création de stocks** de sécurité
- **Lignes de production** en back-up (site alternatif)

ACTIONS DE RÉOLUTION

- **Inspection** des autorités sanitaires

- **Substitution** par des médicaments alternatifs en accord avec l'ANSM
- **Centres d'appel d'urgence (professionnels de santé) :** instructions pour une juste utilisation du médicament en rupture (limitation à la prescription – délivrance, dépannage, alternative thérapeutique...)
- **Contingement** des stocks disponibles



CENTRES DE DISTRIBUTION DE L'EXPLOITANT (INTERNE OU PAR DÉPOSITAIRE...)

- Gestion optimisée
- Distribution sélective
- Exigence « zéro défaut »
- Variation élevée de la demande
- Défaillances techniques, informatiques
- Défaillance des transports



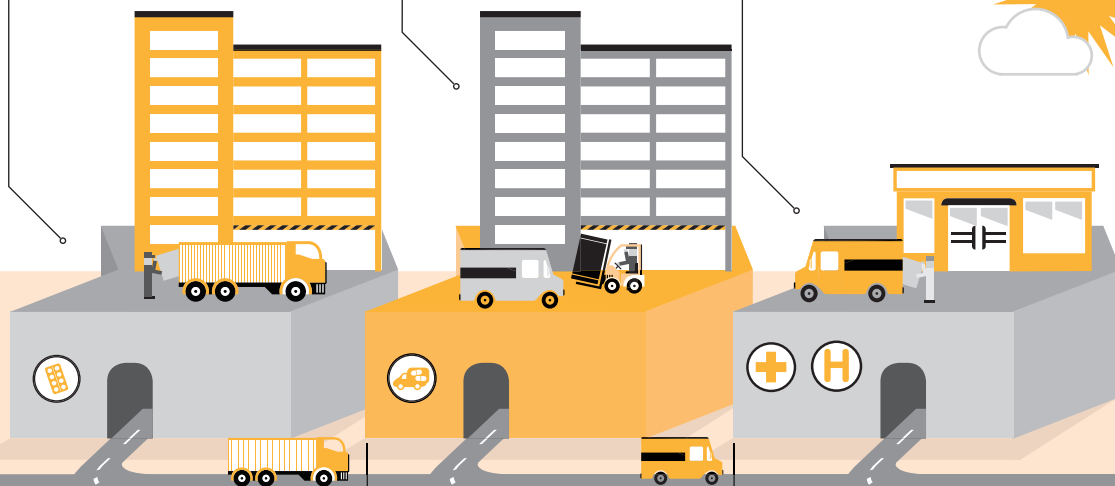
GROSSISTES-RÉPARTITEURS

- Adéquation aux besoins locaux
- Organisation entre les différentes plates-formes
- Import/export intra-Union européenne



PHARMACIES D'OFFICINE ET PUI

- Officine et PUI : sélection d'un unique GR
- Officine : constitution de réserves (ou stocks) de précaution (pharmacies en ruptures non concernées)



- Déclarations anticipées exploitant

- Gestion du stock (quinze jours pour les grossistes-répartiteurs)

- DP-Ruptures
- Centres d'appel d'urgence
- Information des conduites à tenir

- Dépannage en cas d'urgence
- Augmentation conjoncturelle de la capacité de production
- Relance de lignes de production sur le marché des spécialités substituables
- Autorisation d'importation de spécialités d'autres pays

- Régulation des ventes (en accord avec l'ANSM et l'exploitant)

- Alternative thérapeutique
 - contingentement
 - envoi des patients dans une pharmacie disposant d'un stock de médicaments en rupture (MITM notamment)



Des dispositifs pour « gérer » les ruptures

LA LÉGISLATION RENFORCÉE

Face à l'augmentation des ruptures d'approvisionnement de médicaments, associations de patients, autorités et acteurs de la chaîne du médicament se sont particulièrement mobilisés depuis 2011. Avec son arsenal législatif et ses mesures de terrain, la France devient l'un des pays en pointe dans la gestion des pénuries de produits d'intérêt thérapeutique majeur (ITM).

Avant même que les ruptures d'approvisionnement ne prennent de l'ampleur, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique avait prévu que les exploitants informent les autorités de santé d'un risque de rupture de stock pour les produits sans alternative thérapeutique disponible. L'explosion des ruptures après 2007 et les résultats alarmants d'un observatoire des ruptures d'antirétroviraux ont, depuis, plaidé en faveur de nouvelles mesures réglementaires. Monté par le groupement interassociatif de lutte contre le sida TRT-5, cet observatoire montrait que 30 % des patients avaient déjà dû arrêter leur traitement entre un et quinze jours pour cette raison.

En septembre 2011, le ministre de la Santé convoquait tous les acteurs de la chaîne du médicament sur le sujet des ruptures. En résultera l'introduction de nouvelles mesures dans la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011 (décret d'application daté du 28 septembre 2012). Ces mesures seront complétées en 2015 par l'article 36 du projet de loi de moder-

nisation du système de santé, relatif aux ruptures (à l'heure où nous imprimons ce cahier pratique, la loi n'est pas encore définitive). Le décret d'application est attendu courant 2016. Un chemin « très lent », estime TRT-5, même si le groupe interassociatif salue les avancées de la France.

Aux premiers jalons de la régulation

Le décret du 28 septembre 2012 initie la « gestion » des ruptures, en fixant en premier lieu les obligations **des dispensateurs**. Il définit une rupture d'approvisionnement par l'incapacité de dispenser un produit pendant plus de 72 heures. Mais ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien (lancement d'une alerte). D'après ce décret, le pharmacien qui a recours aux centres d'appel d'urgence des exploitants pour signaler une rupture doit en informer l'agence régionale de santé (ARS).

De leur côté, **les exploitants** doivent informer l'ANSM lorsqu'ils anticipent une situation de rupture : délai de survenue, stocks disponibles, délais prévisionnels de disponibilité si possible, indication de spécialités qui peuvent se

* Article R. 5124-59 du CSP.

** Enquête du Leem portant sur la période de septembre 2012 à octobre 2013.

Interview

Jean-Louis Touraine,
député du Rhône

Vous êtes rapporteur du titre III du projet de loi de modernisation du système de santé et de son article 36 sur les ruptures d'approvisionnement. Pourquoi avoir décidé de légiférer uniquement sur les ruptures de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ?

Le décret de septembre 2012 ne s'est pas avéré suffisant. Pour aller plus loin, il fallait des mesures

plus contraignantes, mais aussi plus onéreuses, aussi bien pour les pouvoirs publics que pour les exploitants, dont les marges ne sont plus les mêmes qu'avant. Plutôt que de risquer d'agir « moyennement bien » sur l'ensemble des médicaments et de ne pas atteindre des objectifs qui sont ambitieux, nous avons décidé de concentrer les moyens dans un premier temps sur les produits d'importance

cruciale. Ceci peut être perçu comme une expérimentation. Si le résultat est à la hauteur des espérances, ces mesures pourront très bien être étendues à une gamme supplémentaire de médicaments dans un deuxième temps.



substituer – par défaut – à la spécialité manquante. Les centres d'appel d'urgence des laboratoires exploitants deviennent obligatoires. Par ailleurs, un bilan trimestriel des ruptures est institué pour chaque exploitant : liste des dispensateurs ayant déclaré une rupture, mention d'un éventuel approvisionnement en urgence. Ce bilan est adressé, d'une part, à l'ANSM, d'autre part, aux ARS. Enfin, le décret a fait préciser dans le CSP que l'exploitant « assure un approvisionnement approprié et continu de tous les [...] grossistes-répartiteurs [...] », afin que ceux-ci puissent remplir leurs obligations*.

Les grossistes-répartiteurs ont, en effet, des obligations renforcées par le décret du 28 septembre 2012. Ainsi, toute modification d'un territoire de répartition est soumise à autorisation de l'ANSM. L'article R. 5124-59 du CSP dit que le grossiste doit disposer, « d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France ».

Il stipule que ses produits « sont distribués de manière à couvrir les besoins des patients en France, sur le territoire de répartition déclaré ». Le grossiste-répartiteur est, par ailleurs, tenu d'indiquer à l'exploitant toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas été informé par le laboratoire ou l'ANSM.

Difficile aujourd'hui de mesurer l'impact du décret du 28 septembre 2012. Si les acteurs du médicament reprochent à ce texte de ne pas avoir été « pensé terrain », il a été salué comme un premier pas en termes de régulation. Un point souligné, notamment, par les associations de patients comme le collectif TRT-5.

La loi de modernisation du système de santé au chevet des MITM

Le collectif interassociatif TRT-5 fonde aujourd'hui beaucoup d'espoirs dans le prochain décret d'application sur les mesures du projet de loi de modernisation du système de santé. Ainsi, l'article 36 du texte renforce les obligations de déclaration des laboratoires pour les MITM (voir définition p. 5). Les laboratoires eux-mêmes jugeront quels produits de leur porte-

feuille sont d'ITM. Chaque exploitant en fournira la liste à l'ANSM. À noter qu'en 2013 ces médicaments dits « indispensables » concernaient 28 % des déclarations adressées à l'ANSM**. Toujours d'après l'article 36, la liste de ces médicaments d'ITM en risque de rupture ou en rupture déclarée doit être publiée sur le site Internet de l'Agence. Cette publication précisera une éventuelle possibilité de vente au détail par les PUI. Sont prévus en parallèle un « accompagnement et [une] information des professionnels de santé, ainsi que les mesures permettant l'information des patients ».

Par ailleurs, pour les médicaments d'ITM dont l'absence peut présenter « un risque grave et immédiat », les exploitants doivent désormais prévoir des plans de gestion des pénuries et les déclarer à l'ANSM.

Les obligations des grossistes renforcées

Les parlementaires ont également estimé nécessaire de renforcer la réglementation au niveau de la chaîne de distribution. Sachant que certains États européens comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni incitent ►►►

▶▶▶ leurs pharmaciens à dispenser des médicaments importés, nos parlementaires ont restreint les possibilités de commerce parallèle (exportations) par les grossistes-répartiteurs.

L'article L. 5124-17-2 du CSP prévoyait déjà que « les grossistes-répartiteurs sont tenus de respecter sur leur territoire de répartition [leurs] obligations de service public. [...] Ils assurent l'approvisionnement continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients sur leur territoire de répartition ». L'article 36 du projet de loi de santé le complète en prévoyant « [qu']ils participent à la prévention et à la gestion des ruptures [...] au titre des obligations de service public ». Une fois ses obligations de service public remplies, un nouvel article L. 5124-17-3 précise que le grossiste-répartiteur peut vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'export des médicaments lorsqu'il a rempli ses obligations de service public prévues à l'article L. 5124-17-2 et qu'il ne peut pas vendre des médicaments d'ITM mentionnés à l'article L. 5121-30 en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation.

Les pharmaciens continuent à « tout » déclarer

L'article 36 concerne donc essentiellement des actions sur les MITM. Mais la Direction générale de la santé (DGS) nous l'a répété : « Il est utile que les pharmaciens continuent à déclarer les ruptures de tous les médicaments, notamment aux exploitants. » Ce qui est désormais facilité par le DP-Ruptures (voir p. 22-23).

L'article 36 confirme que le pharmacien d'officine pourra « dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation décidée par l'ANSM pour pallier une rupture ».

Certains exploitants ont déjà pris des mesures

Au-delà de leurs obligations légales, les industriels constituent parfois leurs propres stocks stratégiques de matières premières et de produits chimiques indispensables, lorsqu'ils savent avoir affaire à un « maillon faible » dans la chaîne de production. Quand c'est possible, un approvisionnement par un « site alternatif » autorisé et enregistré est organisé, assurait

le Leem en 2014. Pour les produits dont le manque engendrerait un risque de santé publique, les exploitants constituent aussi parfois leur stock de sécurité de produits finis. Exemple de l'antibiotique injectable essentiel dans certains traitements contre la mucoviscidose, qui fait l'objet d'un stock permanent d'unités contraint chez le fabricant. Par ailleurs, certains exploitants – laboratoires commercialisant des génériques et/ou des princeps – ont des stocks déportés chez des dépositaires secondaires et n'hésitent pas à les rapatrier en cas de besoin. Ils en restent, en effet, propriétaires.

L'ANSM fait aussi parfois appel aux laboratoires commercialisant des génériques en fonction de leurs capacités de production et de stockage. De fait, « dans 80 % des cas, une rupture touchant un laboratoire commercialisant des génériques ne concerne pas les autres acteurs, qui peuvent prendre ainsi le relais, indique Clotilde Clément, du Gemme. Mais un producteur enregistré comme "actif" par l'ANSM n'ayant plus remporté d'appel d'offres peut dans les faits avoir besoin de trois à cinq mois pour relancer ses lignes de production et retrouver des stocks suffisants ».

Interview

Pr Benoît Vallet,
directeur général
de la santé (DGS)

Au-delà des produits d'ITM, quelles mesures attendre à l'avenir sur la gestion des ruptures pour l'ensemble des médicaments ?

Les ruptures d'approvisionnement des MITM présentent le plus de risques pour les patients. Cette lutte constitue donc une priorité en termes de santé publique. L'article 36 du projet de loi de santé comporte des mesures visant à prévenir toutes les ruptures, quelles que

soient leurs causes. Objectif : permettre une réponse plus efficace et plus rapide des autorités sanitaires en cas de situation de rupture constatée. Exemples de mesures décidées : l'identification des MITM sur la base de critères spécifiques déterminés par décret (situation de monopole ou quasi-monopole, site de matière première unique, spécialité sans alternative...); la qualification de classes thérapeutiques,

fixées par arrêté, pour lesquelles les exploitants et les titulaires d'AMM devront mettre en place des plans de gestion des pénuries, afin d'anticiper d'éventuelles ruptures. Par ailleurs sera amélioré le circuit de distribution des médicaments en rupture ou en risque de rupture et des médicaments importés pour pallier une rupture. Objectif : rendre la gestion des situations de rupture plus efficace.



Plans de pénurie et régulation des ventes grossistes

Des plans de pénurie existent déjà chez certains exploitants pour les médicaments les plus sensibles, notamment ceux sans alternative thérapeutique et prescrits pour des pathologies graves. Ces plans tiennent également compte des spécificités de production (très longue pour les vaccins, par exemple), des transferts de sites industriels, du nombre de sites en cause, ou des variations de la demande... Les conditions de remplacement de produits en urgence sont alors définies avec l'ANSM : utilisation d'une autre forme, d'un autre dosage, importation, fourniture d'un médicament identique par un autre laboratoire.

Avec les grossistes-répartiteurs, les exploitants peuvent convenir d'une régulation des ventes (l'ANSM se joint aux échanges sur les produits d'ITM). Cela a été le cas durant l'hiver 2014-2015 en fin d'épidémie de grippe. La livraison d'antiviral grippe par voie orale a été limitée à deux unités hebdomadaires par officine et cinq par pharmacie hospitalière.

Autre solution : « *L'exploitant peut aussi demander un rééquilibrage des stocks grossistes entre centres régionaux*, explique Philippe Godon, président du conseil central de la section C à l'ONP. *En sortie de pénurie, ces échanges peuvent conduire à réapprovisionner, dans un premier temps, uniquement les établissements pivots.* » Notons que les représentants des répartiteurs ont entamé une réflexion pour préciser les signalements, dont la simplification à l'extrême a abouti à la multiplication du libellé « manque fabricant ». Un travail de sémantique qui devrait se faire en relation avec les industriels.

Ainsi, comme l'Ordre l'avait déjà souligné fin 2012^{***}, une réponse efficace aux ruptures ne peut être que collective.

^{***} Ruptures d'approvisionnement - Analyse et réflexions de l'ONP, octobre 2012.

Interviews

Dominique Debourges,

chef de pôle contrôle du marché, direction surveillance de l'ANSM

Quelles sont les actions mises en œuvre par l'ANSM pour les médicaments « essentiels » ?

●● Nous évaluons les mesures qui doivent être mises en place en cas de rupture de stock ou risque de rupture de stock d'un médicament « essentiel » en tenant compte des alternatives au produit, du circuit touché, de la cause de la rupture et de sa durée potentielle. À la clé, nous pouvons demander à l'exploitant des mesures de contingentement :

- quantitatif, pour éviter des captations locales de stocks et ainsi assurer une homogénéité de couverture au niveau national ;
- qualitatif, pour restreindre le médicament à certaines indications. En dernier recours, importer une spécialité initialement destinée à un autre pays – ces produits sont distribués par l'intermédiaire des PUI. L'ANSM peut aussi demander à l'exploitant un circuit de distribution approprié au contexte de la rupture.

Dans le cadre de l'article 36 du projet de loi de santé, pourquoi a-t-il semblé préférable que le caractère « d'intérêt thérapeutique majeur » d'un produit soit établi par les exploitants eux-mêmes ? La liste sera-t-elle rendue publique ?

Seuls les exploitants sont capables de dresser une liste de leurs MITM. Ces médicaments pourront faire l'objet de plans de gestion des pénuries, en tenant compte des risques inhérents à leur cycle de production et de distribution de leurs produits d'ITM et en fonction d'un certain nombre de critères qui seront spécifiés dans le décret (y compris leur part de marché et celle des alternatives). A priori, la liste ne sera pas publique. Pour ces points de l'article 36 et son décret d'application, nous avons travaillé de bout en bout avec l'esprit des discussions en cours sur ce sujet, au niveau de l'EMA (voir encadré p. 11).

Philippe Godon,

président du conseil central de la section C de l'ONP (distributeurs en gros)

Comment les grossistes gèrent-ils les ruptures et risques de rupture intervenus au niveau de l'exploitant et de la chaîne de distribution ?

●● Avoir quinze jours de stocks nous appartenant permet d'amortir à court terme pour les officinaux les tensions d'approvisionnement que nous subissons. Grâce à l'amélioration de la fluidité de l'information, nous pouvons gérer nos ventes en livrant à doses filées. Ceci en discussion avec le pharmacien responsable du laboratoire exploitant, discussion à laquelle participe l'ANSM sur les produits d'ITM.

Quel est l'apport des mesures de l'article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé qui concernent les grossistes-répartiteurs ?

On ne peut qu'être d'accord avec ces mesures. Il faut simplement que leur application soit simple et cela suppose que les grossistes-répartiteurs aient connaissance des listes des produits d'ITM communiquées par chaque exploitant à l'ANSM, et pas seulement des classes concernées. Sinon, les quelque 200 centres de répartition vont noyer le circuit d'information ! Sur le commerce parallèle, clarifier les choses ne fera pas de mal.



Gestion d'une rupture : deux exemples

LE MANTADIX®

Suite à une décision d'arrêt de commercialisation, le Mantadix® s'est trouvé en rupture en 2014. Or, son maintien sur le marché a été demandé pour une utilisation dans le cadre de la maladie de Parkinson. Quelque 200 dépannages quotidiens auront donc été assurés durant plus d'un an en attendant une relance de sa production.

Le Mantadix® (laboratoire BMS) bénéficie d'une AMM datant des années 1970, principalement dans le traitement de la maladie de Parkinson. La Haute Autorité de santé (HAS) a rétrogradé son service médical en 2014, notamment en raison de la présence de nombreux produits concurrents sur le marché. In fine, son taux de remboursement a été ramené à 15 %. Cette décision, ajoutée à des ventes faibles (trois lots par an en France) et à une problématique de production

(des capsules molles, désormais peu fabriquées en Europe), a conduit le fabricant à en stopper la fabrication. À cette annonce, des professeurs spécialistes de la maladie de Parkinson ont réclamé son maintien pour des cas très particuliers de dyskinésies dopa-induites (tétanisation des muscles), spécifiquement traitées avec ce produit.

Le rôle essentiel du DP

Pour répondre à cette demande, BMS a utilisé dans un premier temps des résultats statistiques obtenus à partir de la base de données anonymes hébergée dans le cadre du DP (ces données anonymes ne peuvent être accessibles que pour une raison de santé publique). Cela lui a permis rapidement d'évaluer le nombre de patients traités pour cette indication afin de définir un contingentement correspondant aux besoins véritables. Les statistiques du DP ont ainsi révélé que cette indication concernait 80 000 à 90 000 des 160 000 boîtes préalablement produites chaque année, pour un total de 4 000 patients concernés.

Importations et dépannages gratuits

Dans un second temps, en attendant la reprise de la livraison de Mantadix® début 2016, BMS a importé de l'amantadine, molécule du Mantadix®, avec l'accord de l'ANSM. Depuis octobre 2014, ces importations provenaient de Hollande, puis alternativement de Grande-Bretagne et d'Allemagne en fonction des lots que ces pays acceptaient de délivrer à la France pour ne pas se mettre eux-mêmes en rupture. Ces spécialités auront été livrées gratuitement à la demande des pharmaciens d'officine et hospitaliers. Soit environ 200 dépannages par jour. Statistiquement, l'ampleur des livraisons et le nombre de patients concernés corroborent les résultats de l'étude préalable réalisée grâce au DP.

Interview

Frédéric Bassi,
président du conseil central
de la section B de l'ONP

Inscrits dans le projet de loi de modernisation du système de santé, les plans de gestion des pénuries constituent-ils une nouveauté ou formalisent-ils des mesures déjà prises par les industriels ?

La France a été précurseur et devancera encore, si la loi est adoptée, la réglementation européenne en formalisant des plans de gestion des pénuries qui existaient parfois auparavant. Mais ces plans seront prêts en amont et applicables à tout moment en cas de problème, incluant toute solution possible : mobilisation d'autres spécialités venant de pays voisins, alternatives

thérapeutiques (y compris produits similaires concurrents), mobilisation d'autres sites de production... Il s'agit d'un effort de préparation potentiellement énorme pour le pharmacien responsable et le département médical du laboratoire. Mais nous économiserons ainsi le temps de discussion et d'élaboration qui se faisait à chaud avec les autorités sanitaires.



VACCINS PÉDIATRIQUES TÉTRA ET PENTAVALENTS

En France, les vaccins pédiatriques tétra et pentavalents sont respectivement en rupture et en tension d'approvisionnement depuis le troisième trimestre 2014. Dès le début de ces difficultés, les laboratoires ont déclaré une rupture anticipée à l'ANSM. Depuis, les échanges n'ont jamais cessé pour trouver des solutions de remplacement.

Les producteurs de vaccins connaissent des tensions d'approvisionnement depuis plusieurs mois sur leurs vaccins pédiatriques tétra et pentavalents. En cause : la valence coqueluche commune à plusieurs variantes de ces vaccins. Il s'agit de la valence coqueluche acellulaire, dont les vaccins ont connu une explosion mondiale de la demande en raison de son inclusion dans de nombreux calendriers vaccinaux à travers le monde. Un phénomène d'autant plus problématique que la production d'un vaccin nécessite dix-huit mois.

Des priorités en fonction des calendriers vaccinaux

Pour faire face à cette demande, les laboratoires fournissent chaque pays en se référant à leur calendrier vaccinal. Début 2015, dans un contexte d'approvisionnement compliqué pour les deux laboratoires commercialisant les vaccins tétravalents et pentavalents - GSK et Sanofi Pasteur MSD -, l'ANSM a saisi la DGS, qui a mandaté à son tour le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Après publication d'un avis du HCSP le 25 février 2015, la DGS a recommandé d'utiliser, à titre transitoire, Boostrix Tetra® et Repevax®, en lieu et place d'Infanrix Tetra® et de Tetravac® acellulaire.

Contingentement médicalisé

Concernant les vaccins pentavalents pédiatriques, il a été décidé de réserver prioritairement les doses aux nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs (antigène de l'hépatite B),

très présent dans certains territoires. Ces doses sont libérées à la demande des pharmacies hospitalières et des centres de protection maternelle et infantile. *Infanrix Tetra®* fait de son côté l'objet d'un contingentement médicalisé et *Tetravac acellulaire®* est fourni en structures collectives. Des dépannages ont lieu en ville sur la base de prescriptions médicales spécifiques. Un point sur les stocks est réalisé régulièrement avec les autorités sanitaires.

À noter qu'à aucun moment, lors des discussions, l'ANSM n'évoque avec un fabricant l'état des stocks et de la production du ou de ses concurrents.



La mobilisation de l'Ordre

AGIR COLLECTIVEMENT SUR TOUS LES FRONTS

Les ruptures d'approvisionnement étant devenues une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients, l'ONP a pris le sujet à bras-le-corps dans le cadre de sa mission de santé publique. Objectif : contribuer à une réflexion et à des actions collectives de tous les acteurs, avec un certain nombre de préconisations à la clé.

« L'Ordre est convaincu que des améliorations peuvent et doivent être réalisées en France », insistait, fin 2012, Isabelle Adenot, président du CNOP, dans la foulée du décret du 28 septembre 2012*. L'Institution y appelait à une concertation entre tous les acteurs de la chaîne du médicament et à la mise en place d'une cellule d'alerte entre partenaires. Quelles étaient les principales préconisations de l'Ordre, et lesquelles ont été entendues ?

Aux autorités de santé

L'Ordre appelait les autorités de santé à :

▪ **« Définir le caractère "essentiel" des médicaments à surveiller plus spécifiquement et mettre à jour une liste positive des médicaments reconnus comme tels. »**

L'article 36 du projet de loi de santé y répond en 2015 avec la notion de médicament à intérêt thérapeutique majeur (MITM) (voir p. 5 et p. 14-15). En revanche, il n'y aura pas de liste positive dressée par les pouvoirs publics, chaque laboratoire en restant juge.

▪ **Mettre à disposition un tableau de suivi actualisé des ruptures.**

C'est le cas aujourd'hui avec la liste de l'ANSM pour les médicaments sans alternative thérapeutique ou dont les difficultés d'approvisionnement peuvent entraîner un risque pour la santé publique**.

▪ **Exiger des avis de prévision de ruptures.** Les plans de gestion des pénuries prévus par le projet de loi de santé apportent une partie de la réponse pour les MITM. Sur le terrain, l'outil DP-Ruptures permettra une instantanéité synonyme d'alerte pour des zones non encore touchées.

Aux exploitants

L'Ordre préconisait aux exploitants de :

▪ **Informers les autorités de façon anticipée d'une rupture potentielle.**

Le projet de loi de santé propose de renforcer l'obligation d'information du pharmacien responsable pour les produits d'ITM. La généralisation du DP-Ruptures facilitera cette démarche.

▪ **Installer des centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens.** Le décret de septembre 2012 l'a imposé. Le DP-Ruptures s'y ajoutera, en étant à la

* Ruptures d'approvisionnement - Analyse et réflexions de l'ONP, octobre 2012.

** Site Internet de l'ANSM, rubrique S'informer > Informations de sécurité > Ruptures de stock des médicaments

fois pratique, rapide et transparent (voir chapitre suivant).

▪ **Enregistrer un fournisseur alternatif de matière première et un producteur secondaire de produit fini.** Cette mesure se heurte à l'influence limitée des autorités nationales comme des filiales nationales des laboratoires sur les stratégies des maisons mères (voir p. 9-11). La réponse peut être européenne pour relancer l'attractivité, ce qui prendra(it) du temps.

▪ **Proposer un stock minimum de sécurité, y compris pour les laboratoires commercialisant des génériques, à concurrence de leur part de marché (PDM).** Une « demande » restée sans suite en 2015. « Il faut dire que ces PDM peuvent être extrêmement variables, y compris d'un mois sur l'autre, note Clotilde Clément, élue de la section B et membre du Gemme. Le pilotage de la production de spécialités substituables s'avère par ailleurs très compliqué vu l'instabilité de leur demande, notamment hospitalière. »

Aux distributeurs en gros

L'Ordre recommandait dès 2012 aux distributeurs en gros de :

▪ **Informer les fabricants au plus vite de toute rupture.** Le DP-Ruptures les y aidera dès que le module dédié aux grossistes sera abouti. Se pose ici la question du bon niveau d'information : « Nous avons fait des essais peu concluants. Comment faire pour éviter de noyer le circuit du médicament de signalements redondants émanant des 200 centres de répartition ? » interroge Philippe Godon, président de la section C de l'ONP.

▪ **Maîtriser et contrôler les opérations d'exportation de manière à couvrir les besoins sur le territoire de répartition déclaré.**

Aux pharmaciens d'officine et de PUI

Il est difficile d'agir en bout de chaîne au niveau de la dispensation en cas

Interview

Jean-Pierre Paccioni,

vice-président du CNOP et président du Groupement des pharmaciens de l'industrie en Europe (GPIE)

Peut-on dire que la France est en avance sur d'autres pays en matière de gestion des ruptures d'approvisionnement, vu l'ampleur du phénomène ?

En France, nous avons davantage en tête la notion de non-assistance à personne en danger, à travers le rôle et les responsabilités du pharmacien responsable. D'une façon générale, je dirais que les pharmaciens français sont en avance sur leurs voisins dans leur approche individuelle et collective des ruptures de

stock et d'approvisionnement. Nous ne nous contentons pas de la réponse laconique souvent entendue dans certains pays - « Désolé, il n'y a plus de stocks »... - sans chercher de solutions alternatives ou des dépannages en urgence pour certains patients.



de rupture réelle (rupture de stock exploitant). Dans ses préconisations, l'Ordre rappelle, encore aujourd'hui, la nécessité de :

▪ **Respecter les obligations de dispensation au détail.** Un pharmacien d'officine n'est pas un grossiste.

▪ **Optimiser les quantités de médicaments délivrées en cas de rupture, en identifiant à l'aide des médecins les patients prioritaires et en partageant les médicaments disponibles avec les autres pharmacies dans un esprit d'entraide.**

La priorisation des patients est un point extrêmement sensible et éthique bien connu notamment de l'hôpital. Le partage des stocks de sécurité existe parfois, par exemple entre centres anticancéreux. Cette notion de dépannage devrait devenir naturelle entre dispensateurs, formulait déjà l'ONP en 2012. En revanche, la constitution de stocks de précaution est un réflexe à bannir car elle aggrave certaines ruptures.

▪ **Se fournir auprès de plusieurs fournisseurs/distributeurs en gros.** Cette recommandation de bon sens

se heurte dans certains cas aux contraintes économiques. Ce point est particulièrement saillant à l'hôpital avec la massification des appels d'offres (voir aussi p. 9-11).

L'Ordre estimait en 2012 que l'ensemble de ces mesures permettrait « une responsabilisation des divers acteurs ». Si elles n'ont pas pu être suivies dans leur ensemble, le CNOP a constaté depuis lors une volonté manifeste de travailler collectivement à la résolution des ruptures les plus aiguës. Le DP-Ruptures, lancé sous forme de prototype dès 2013 et en voie de généralisation à l'horizon 2016, améliore déjà le flux d'information entre les acteurs pour gérer plus efficacement les ruptures.



Le DP-Ruptures

UNE INNOVATION MAJEURE

Pour fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs et trouver plus facilement des solutions pour le traitement des patients, l'Ordre a développé le DP-Ruptures. Expérimenté depuis mars 2013, l'outil est en cours de généralisation.

Le DP-Ruptures est sans équivalent dans d'autres pays. Le principe est d'accélérer les flux d'information en cas de rupture : déclarations anticipées de rupture des exploitants aux autorités sanitaires, déclarations des dispensateurs, réponses des exploitants... Ce module du Dossier Pharmaceutique informatisé a pour objectif d'aider chaque acteur à prendre la meilleure décision au bon endroit et au bon moment. L'amélioration du flux d'information lors des ruptures est en effet devenue l'un des principaux leviers d'action, à l'heure où certaines causes du phénomène sont devenues structurelles. Le DP-Ruptures a d'emblée été conçu pour tenir compte des pratiques et de l'environnement réglementaire de chaque acteur.

Le DP-Ruptures permet aux pharmaciens d'officine et de PUI de signaler les ruptures d'approvisionnement par l'intermédiaire de leur logiciel métier (uniquement pour les officinaux) ou en mode webservice (accès au DP via un site Internet sécurisé) au laboratoire exploitant

concerné (au pharmacien responsable du laboratoire exploitant) et aux autorités sanitaires, l'ANSM et à l'ARS de tutelle (voir infographie p. 26-27).

En résumé, le DP-Ruptures ne peut agir sur les ruptures d'approvisionnement en elles-mêmes, mais améliore la circulation de l'information entre les acteurs et en conséquence la gestion des ruptures d'approvisionnement.

Officines : signaler automatiquement les ruptures

Le module est conçu pour permettre aux dispensateurs de déclarer toute rupture, quel que soit le médicament concerné. Concrètement, la déclaration du produit manquant se fait via un formulaire dématérialisé (portail DP-Ruptures) ou automatiquement via son logiciel métier. Sont renseignés le code CIP du produit, l'indication du centre grossiste-répartiteur concerné et la date du dernier approvisionnement. En fonction de la réponse de l'exploitant, le pharmacien dispensateur

* Accès en ligne via un site Internet sécurisé.

Interview

Anton Sharov,
directeur France du logiciel
Winpharma

Vous êtes le premier éditeur de logiciels officinaux à avoir intégré le module DP-Ruptures dans votre logiciel pharmacie. Pourquoi cet investissement et quels enseignements tirez-vous de la « phase pilote » ?

●● Nous avons estimé que les bénéfices apportés aux pharmaciens par ce projet (gain de temps, meilleur conseil) devaient être prioritaires dans notre calendrier de développement. Car cela correspond aux objectifs

de nos outils depuis près de vingt ans. C'est le cas ici avec l'automatisation des signalements : le serveur DP contrôle les 72 heures et déclare la rupture effective au serveur centralisé, qui à son tour assure les communications avec le centre d'appel exploitant. En gestion, la phase pilote a montré l'intérêt pour le pharmacien de distinguer les vraies ruptures des manquants liés à sa propre gestion du stock. Nous avons

aussi constaté que ce protocole n'est pas encore adopté par tous les laboratoires exploitants, mais nous avons bon espoir qu'il le soit prochainement !



est susceptible d'arbitrer entre la recherche d'une alternative thérapeutique avec le médecin, l'attente de retour du produit (quitte à prioriser certains patients), ou une prise de contact avec le laboratoire pour une urgence.

Exploitants : à la croisée des flux d'information

Le module permet aux exploitants de gérer les listes de MITM qu'ils vont devoir adresser à l'ANSM, mais aussi de lui faire les déclarations anticipées de risque de rupture, en indiquant les délais de rétablissement des stocks lorsque c'est possible. Des échanges sécurisés avec l'ANSM permettent de travailler sur les messages du laboratoire aux autres acteurs.

En cas de rupture, l'exploitant peut :

- **consulter** les déclarations envoyées par les dispensateurs ;
- **répondre** spécifiquement aux déclarants avec indication de la date de réapprovisionnement prévisionnelle si elle est disponible. Une alerte peut aussi ne concerner qu'une zone géographique donnée (beaucoup de ruptures sont locales) ;

- **paramétrer** dans la foulée une réponse type pour tout nouveau déclarant sur ce produit en rupture ;
- **suivre** ses actions de résolution de la rupture.

Enfin, l'exploitant réalise plus aisément ses bilans trimestriels envoyés aux autorités sanitaires, grâce à une synthèse des cas déclarés.

Au niveau de la section B de l'ONP, 53 laboratoires étaient conventionnés en juillet 2015. Le taux de réponse est supérieur à 90 % en cas de rupture, chiffre qui démontre une très bonne appropriation de l'outil. L'objectif de l'Ordre était d'avoir 100 laboratoires exploitants signataires d'une convention de service fin 2015.

Pour que le dispositif fonctionne au mieux, il faut que le déploiement soit assuré tant du côté des exploitants que des dispensateurs.

2015-2016 : du pilote à la généralisation

Fonctionnant en mode webservice* depuis 2013, le DP-Ruptures est peu à peu intégré aux logiciels métier des officines depuis l'automne 2014.

La version du cahier des charges du DP publiée en juillet 2014 inclut, en effet, cette obligation. Le déploiement s'est effectué sur la base du volontariat dans le Nord-Pas-de-Calais, en Rhône-Alpes puis à La Réunion. De septembre 2014 à septembre 2015, le logiciel métier des officines Winpharma a fait office de pilote. En juillet 2015, plus de 400 officines avaient accès au module en mode webservice et plus de 2 500 en mode intégré au logiciel métier.

Durant la phase pilote, les appels de pharmaciens aux centres d'appel d'urgence se sont avérés rares suite à des déclarations qu'ils avaient effectuées via le DP-Ruptures. Une donnée interprétée comme un indicateur d'efficacité. Les plateformes téléphoniques des exploitants seront donc appelées à probablement ne plus gérer in fine que les cas particuliers. Par exemple, les approvisionnements en situation de contingentement médicalisé.

La généralisation, où en sommes-nous ?

Objectif : généralisation à l'horizon 2016.

▪ **Côté dispensateurs :** ▶▶▶

▶▶▶ Le DP-Ruptures est actuellement intégré dans un logiciel métier des officines (Winpharma). Le déploiement en cours dans les pharmacies utilisant ce logiciel est pratiquement fini. La généralisation à d'autres SSII se fera dès qu'elles intégreront ce module de déclaration automatique, officines comme établissements de santé, ce que les professionnels et l'Ordre attendent avec impatience.

▪ **Coté industriels :** des actions de déploiement et de formation sont menées auprès des laboratoires exploitants.

Grossistes-répartiteurs : la prochaine étape

Les besoins spécifiques des distributeurs en gros seront pris en compte dans une version ultérieure du portail, en lien, notamment, avec leurs futures contraintes réglementaires. La direction des technologies en santé (DTS) de l'Ordre travaille sur une interface spécifique afin qu'ils puissent dans un premier temps accéder en lecture aux déclarations de ruptures de leurs clients dispensateurs et obtenir les réponses des laboratoires. Les travaux sont en cours.

Possible prééquation géographique

In fine, le CNOP s'attend à davantage de déclarations de ruptures avec le mode intégré du DP. Une fois complètement déployé, le DP-Ruptures pourra permettre un suivi extrêmement fin et en temps réel des ruptures. Les déclarations d'officines alerteront l'amont de la chaîne.

La rupture de **collyres antibactériens** identifiée en mars 2015 à La Réunion grâce au DP-Ruptures est un exemple concret de ce suivi en temps réel. L'un des exploitants a constaté une forte augmentation localisée des déclarations via le DP sur ses produits alors qu'il n'y avait eu ni alerte grossiste ni alerte ARS sur ces collyres. Les déclarations DP-Ruptures de quelques officines ont mis rapidement en évidence une situation de rupture en raison d'une épidémie de conjonctivite. L'acheminement de produits par avion aura abouti à des livraisons en vingt-quatre heures au lieu des cinq semaines habituelles par bateau. On voit ici l'apport potentiel dès lors que les acteurs s'approprient l'outil.

Un financement par les parties prenantes

Même en phase de déploiement, la hausse des coûts du DP-Ruptures sera modérée sur les prochaines années**.

Rappelons que le DP-Ruptures est financé de deux façons :

- par les laboratoires exploitants qui utilisent le service DP-Ruptures pour se conformer à leurs obligations d'information des déclarants de rupture ;
- par les cotisations ordinaires de la section B de l'ONP, et prochainement de la section C.

Les coûts du module sont de l'ordre de 500 000 euros par an. Un prix à payer relativement modique compte tenu des enjeux de santé publique et des apports pratiques pour des professionnels. Le DP-Ruptures répond aussi largement aux attentes des autorités sanitaires françaises comme européennes. Il permet d'améliorer la fluidité de l'information pour mieux gérer les ruptures, faute de pouvoir les éviter.

** Rapport d'activité 2014 du DP publié par la direction des technologies en santé de l'ONP (mai 2015).

Interview

Frédéric Bassi,
président de la section B
de l'ONP

Dans quelle mesure le DP-Ruptures facilitera-t-il les « gestions » des ruptures ?

Le DP ne résout pas tout – les problèmes de production, de transport, de distribution... – mais il apporte énormément d'informations et de fluidité, et permet à chacun des acteurs de reprendre la main

sur sa partie. Il conduit nos entreprises à être proactives dans l'organisation du suivi des ruptures, là où nous avions auparavant tendance à réagir. Dans les DOM-TOM, son utilisation conduit certains exploitants à envisager une révision de leur mode de livraison courant.



Interview

Henri Courbot,

pharmacien d'officine à Gien et élu à la section A de l'ONP

Vous êtes utilisateur de la version bêta du logiciel Winpharma du DP-Ruptures depuis un an. Que vous a apporté le DP-Ruptures sur le plan pratique et dans votre relation avec le patient ?

Le logiciel déclare automatiquement les produits en rupture à partir de 72 heures de commandes non honorées. Plus de pointage des bordereaux grossistes, ni de déclarations à faire ! Autre avantage face au patient : une coche rouge à l'écran nous indique la rupture.

Nous pouvons la lui annoncer en direct et lui donner d'éventuelles informations : attente du produit ; notification du laboratoire d'un report vers d'autres dosages, formes ou spécialités ; mise en place d'un approvisionnement et/ou canal particulier ; ou bien nécessité d'une alternative thérapeutique... Cette réponse en temps réel lève aussi toute ambiguïté auprès du patient. Notre bonne foi est étayée.



Interview

Patrick Mazaud,

pharmacien hospitalier au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille et élu à la section H de l'ONP

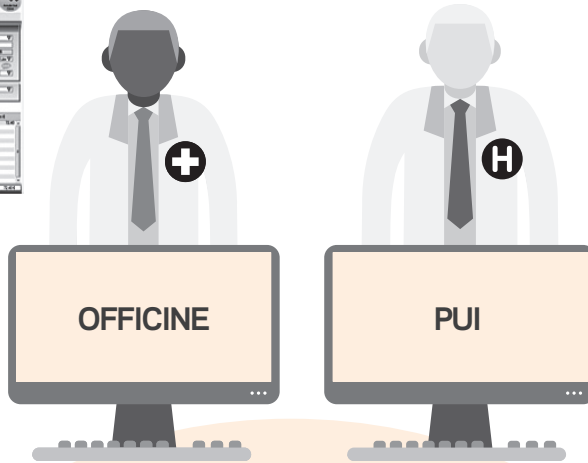
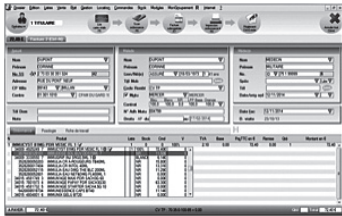
Que vous a apporté le DP-Ruptures que le plan pratique et dans votre relation avec le patient ?

Quand nous appelons les fournisseurs pour nous renseigner sur les retards de livraison, potentiellement des ruptures, nos interlocuteurs ne sont pas toujours en mesure de nous informer. Le DP-Ruptures, quant à lui, permet de véhiculer des données fiables car toutes les déclarations sont données sous le contrôle du pharmacien responsable. Notre expérience montre qu'avant le DP-Ruptures, nous avions une date de réapprovisionnement crédible dans seulement 23 % des cas...

Le DP-Ruptures apporte aussi une réponse précise aux patients dans le cadre de la rétrocession. Cet outil collaboratif est potentiellement énorme ! Il doit maintenant entrer dans les usages avec une systématisation des déclarations, même si l'information a déjà transité par nos centrales d'achats... Il serait un outil encore plus puissant si nous recevions à l'avenir des alertes correspondant aux déclarations de ruptures anticipées adressées par les exploitants à l'ANSM.



Le DP-Ruptures : comment ça marche ?



1
Le pharmacien signale une rupture d'approvisionnement (soit automatiquement, soit via un formulaire).

Tableau mensuel de synthèse des ruptures sur le site de l'Ordre national des pharmaciens



i



LÉGENDE



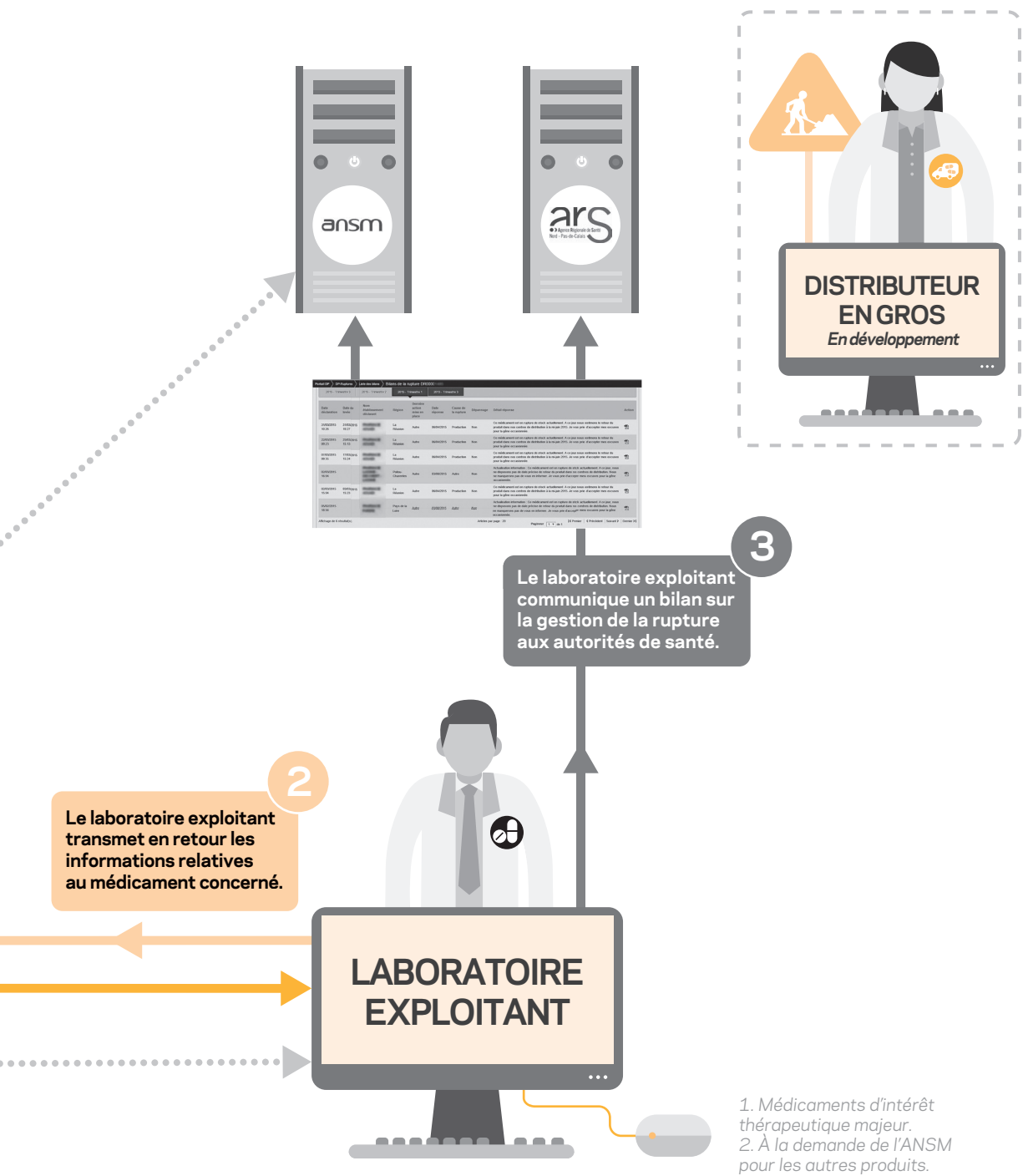
Notifications mail automatiques



Flux émis par le dispensateur



Information systématique en cas de signalement de rupture de MITM^{1 et 2}



↑ Flux émis par le laboratoire exploitant vers les pharmacies

↑ Flux émis par le laboratoire exploitant vers l'ANSM et les ARS

Pour aller plus loin...

Sites et ressources utiles*



www.legifrance.gouv.fr

Site de Légifrance

>>> Consulter le décret du 28 septembre 2012, qui définit les ruptures d'approvisionnement et initie la gestion des ruptures.



www.medicaments.gov.fr,
rubrique Le circuit du médicament
> Rupture d'approvisionnement
d'un médicament

Site du ministère de la Santé

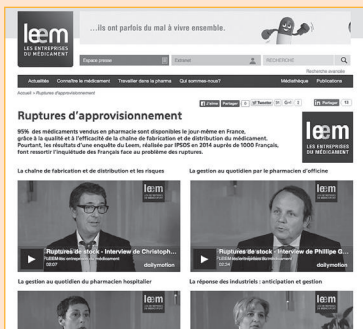
>>> Le site du ministère de la Santé propose un résumé des contraintes de chaque acteur en matière de ruptures d'approvisionnement.



www.ansm.sante.fr,
rubrique S'informer > Informations
de sécurité > Ruptures de stock
des médicaments

Site de l'Agence nationale
de sécurité du médicament
et des produits de santé (ANSM)

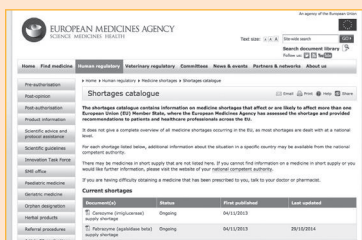
>>> S'informer en temps réel sur les médicaments en rupture « sans alternative thérapeutique ou dont les difficultés d'approvisionnement à l'officine et/ou à l'hôpital peuvent entraîner un risque de santé publique ». Avec toutes les informations afférentes aux ruptures (durée, produits de remplacement, etc.).



www.leem.org/ruptures

Site du Leem
(Les entreprises du médicament)

>>> Comprendre les causes des ruptures d'approvisionnement et les actions mises en place pour les gérer.



www.ema.europa.eu,
rubrique Human regulatory
> Medicine shortages
> Shortages catalogue

Site de l'Agence européenne
des médicaments (EMA)

>>> Consulter la liste des médicaments en rupture dans plusieurs pays européens avec les informations afférentes (cause de la rupture, mesures prises).

* Liste non exhaustive.



www.ordre.pharmacien.fr,
rubrique Le pharmacien
> Ruptures d'approvisionnement
et DP-Ruptures

Site de l'Ordre national des pharmaciens.
Portail de référence pour la profession

>>> Avoir à disposition des informations
sur le DP-Ruptures, avec notamment
le tableau mensuel de synthèse qui permet
de porter à la connaissance de tous le nombre
de médicaments qui sont en rupture et, par
classe thérapeutique, le taux de rupture et
la durée de la rupture (moyenne et médiane).



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

Catégories de médicaments (par classe ATC)	Tous médicaments (1)					
	Nombre de CP en rupture (2)	Nombre de déclarations pour les CP en rupture (3) (4)	Durée moyenne de rupture (en jours)	Durée médiane de rupture (en jours)	Nombre de codes CP commercialisés (par catégorie) (5)	Pourcentage de codes CP en rupture (par catégorie)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	16	8 851	32,2	13,0	2 100	0,8%
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	-	208	3,2	3,0	545	0,0%
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	10	13 078	31,5	20,0	8 443	0,6%
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	18	6 864	54,3	33,0	595	3,0%
SYSTEME GÉNITO URINAIRE ET HORMONALES SEXUELLES	4	1 220	23,4	11,0	730	0,5%
HORMONALES SYSTEMIQUES, HORMONALES SEXUELLES EXCLUES	2	3 028	21,1	18,0	214	0,9%
ANTINFECTEURS GÉNÉRAUX À USAGE SYSTEMIQUE	22	19 397	11,3	27,0	1 080	2,0%
ANTINEOPLASMIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	-	-	-	421	0,0%
MUSCLE ET SQUELETTE	20	6 518	52,2	41,0	555	3,4%
SYSTEME NERVEUX	28	11 498	34,0	39,0	2 478	1,3%
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	-	-	-	-	69	0,0%
SYSTEME RESPIRATOIRE	16	3 575	66,4	58,0	789	2,0%
ORGANES SENSIBLES	6	2 079	72,2	60,0	311	3,8%
DIVERS	-	175	6,8	6,0	852	0,0%
Des classes ATC	1	463	42,8	9,0	119	0,8%
Total général	153	77 357	41,3	22,0	14 363	1,3%
Vaccins	12	16 231	49,7	25,0	351	7,8%

Nombre de pharmacies déclarantes
2 875

Nombre total de déclarations actives
104 247

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 333 laboratoires producteurs
(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 3% des pharmacies déclarantes à un laboratoire abonnée (= pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)
(3) Déclaration comptabilisée représente un code CP manquant par offense déclarante.
(4) 1 CP manquant pendant 1 mois dans 1 officine = 1 déclaration, 1 CP manquant dans 1 officine pendant 1 semaine puis de moins 10 jours et à nouveau manquant jusqu'à la fin du mois = 2 déclarations
(5) Le total des déclarations tient compte des déclarations effectuées les mois précédents et qui n'ont pas encore été reçues le jour du mois pour des ruptures toujours en cours
(6) Nombre total de codes CP commercialisés sur le circuit ville

Publications



www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf

>>> Étude de l'EMA sur le risque
de rupture lié aux problèmes
de fabrication et de qualité.



www.acadpharm.org,
rubrique Publications
> Recommandations et avis

>>> Recommandations de
l'Académie nationale de pharmacie
sur les ruptures (2013).



www.fip.org, rubrique News and
Publications > FIP launches report
of international summit on
medicines shortage

>>> Rapport du sommet
international sur les ruptures de
médicaments organisé par la FIP
(Toronto, 2013).



Ordre national
des pharmaciens

Ordre national des pharmaciens

4, avenue Ruysdaël - 75008 Paris

www.ordre.pharmacien.fr