



EHESP

**PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE
PUBLIQUE**

Promotion : **2013-2014**

Date du Jury : **Septembre 2014**

**L'implication du pharmacien inspecteur de santé
publique dans le dispositif de prévention et de
gestion des ruptures de stock et
d'approvisionnement de médicaments : analyse
et perspectives**

Stéphane LUCAS

Remerciements

Je remercie l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail et plus particulièrement Emmanuelle Bardet, Cécile Bonneaud, Emilie Boutier, François Bruneaux, Dominique Debourges, Eliane Maaliki, Christian Pi, Elena Salazar, Abdelaali Sarakha, Alexandre Stoehr.

Je remercie l'ensemble des pharmaciens inspecteurs de santé publique qui ont répondu au questionnaire.

Je remercie Marie-Elisabeth Cosson pour son aide et ses conseils.

Une attention toute particulière à Françoise Fahlun et Marie-Hélène Berry, pour leur soutien tout au long de cette année.

Merci aux promotions PHISP et MISP 2013-2014 pour cette année passée ensemble.

Enfin, je remercie ma famille pour sa patience et son soutien tout au long de l'année.

Sommaire

Introduction	3
1 ETAT DES LIEUX DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS EN FRANCE, AUX ETATS-UNIS ET DISPOSITIF NATIONAL DE GESTION ET DE PREVENTION.....	6
1.1 Définition de la rupture de stock et d'approvisionnement de médicaments.....	6
1.2 Origines identifiées.....	6
1.2.1 Pénurie ou abandon de la production de certaines matières actives.....	7
1.2.2 Ruptures par défaut de qualité des matières premières importées	8
1.2.3 Situations de pénurie de médicaments par abandon de fabrication	8
1.2.4 Ruptures de stocks de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication	9
1.2.5 Ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution	9
1.2.6 Difficultés en relation avec le système d'appels d'offres publics des établissements de santé.....	10
1.2.7 Difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine	10
1.3 Etats des lieux des ruptures de stock et d'approvisionnement en France pour la période 2008-2012.....	10
1.3.1 Evolution du nombre de ruptures en France sur la période 2008-2012.....	10
1.3.2 Répartition des ruptures de stock par classes thérapeutiques	11
1.3.3 Origines des ruptures de stocks	11
1.4 Etat des lieux des ruptures d'approvisionnement en France	12
1.5 Etat des lieux des ruptures de stock aux Etats-Unis pour la période 2005-2012 .	13
1.6 Dispositif réglementaire national de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments.....	15
1.6.1 Obligations des exploitants.....	15
1.6.2 Obligations des grossistes-répartiteurs.....	16
1.6.3 Obligations des pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur ...	17
1.6.4 Comité de suivi DGS du décret du 28 septembre 2012	17
2 IMPLICATION DU PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE DANS LE DISPOSITIF DE PREVENTION ET DE GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS	18
2.1 L'implication du PHISP à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament	18
2.1.1 Le PHISP : acteur de la surveillance du marché	18
2.1.2 L'inspection des laboratoires pharmaceutiques	24

2.2	L'implication des PHISP en Agence Régionale de Santé (ARS)	26
2.2.1	Implication et sensibilisation des PHISP au problème des ruptures	27
2.2.2	Réception et gestion des déclarations de rupture et d'approvisionnements d'urgence.....	27
2.2.3	Le PHISP : interlocuteur des professionnels de santé et des patients.....	29
2.2.4	Interactions de l'ARS avec le Département des Urgences sanitaires (DUS) .	31
2.2.5	Inspection des grossistes-répartiteurs.....	32
3	PERSPECTIVES D'EVOLUTION DU DISPOSITIF DE PREVENTION ET DE GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS - PRECONISATIONS POUR LE PHISP	35
3.1	Le projet de loi de santé publique : un vecteur d'amélioration du dispositif - des outils pour le PHISP	35
3.1.1	Comité de pilotage « approvisionnement en médicaments».....	35
3.1.2	Mesures envisagées pour les exploitants et les titulaires d'AMM	36
3.1.3	Mesures envisagées pour la distribution	37
3.1.4	Mesures envisagées au niveau de la dispensation	38
3.2	Renforcement de l'implication des PHISP en ARS : pistes de réflexion.....	39
3.2.1	Intégration des PHISP en ARS dans les groupes de pilotage	39
3.2.2	Le DP-rupture : un outil de veille et d'alerte pour le PHISP	39
3.3	Mise à disposition des PHISP en ARS d'outils d'inspection des grossistes- répartiteurs.....	40
3.3.1	Collection détenue	41
3.3.2	Etat des stocks.....	41
3.3.3	Participation à un système d'astreinte et territoire de répartition.....	42
3.3.4	Investigation de l'activité d'exportation	42
	Conclusion.....	44
	Bibliographie.....	I
	Liste des annexes	V

Liste des sigles utilisés

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CIDDIST : Centre d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CORRUSS : Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CSRP : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DOM-COM : Départements d'Outre-Mer – Collectivités d'Outre-Mer

DP-RUPTURES : Dossier Pharmaceutique Ruptures

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

DUS : Département des Urgences Sanitaires

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GEMME : Générique Même Médicament

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

PEPS : Portail d'Echanges des Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique

PHISP : Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SNPHPU : Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et Praticiens Hospitaliers Universitaires

TRT-5 : Traitement et Recherche Thérapeutique

Introduction

Depuis les années 2000, les pénuries et les ruptures d'approvisionnement de médicaments se multiplient en France. Ce phénomène est en augmentation et pas uniquement en France ; il est mondial. Si les données 2012 de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) montrent que le nombre de ruptures de stock en France a été multiplié par cinq entre 2008 et 2012, la Food and Drug Administration (FDA), l'agence de sécurité sanitaire et alimentaire américaine indique, dans son plan stratégique de lutte contre les ruptures d'octobre 2013, que le nombre de ruptures a quadruplé entre 2005 et 2011.

Les causes de ruptures d'approvisionnement en médicaments sont très diverses : augmentation de la demande, manque de matière première nécessaire à leur fabrication suite, par exemple, à un problème de qualité, modification des procédures de fabrication, limitation des stocks et gestion en "flux tendus", dysfonctionnement dans le circuit de distribution, distribution privilégiée vers certains pays où le prix est plus avantageux, etc¹.

Récemment, la presse s'est emparée du sujet et multiplie les articles alarmistes, notamment depuis l'été 2013 et la rupture d'approvisionnement très médiatisée de la spécialité LEVOTHYROX[®]. Ainsi, en décembre 2013, le journal Le Monde titrait : « Médicament : épidémie de pénurie »², et rapportait le cas de patients confrontés à ce problème de santé publique. A titre d'exemple, l'article reprenait ainsi le cas d'une patiente de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, contrainte de changer de traitement anticancéreux CAELYX[®] ; celui-ci étant en rupture d'approvisionnement suite à l'arrêt de production sur l'unique site de fabrication mondial. Cet article illustre la problématique en présentant le cas d'une autre patiente, ayant reçu une greffe de moelle osseuse, risquant de décéder en raison de la rupture de stock de la spécialité VISTIDE[®], antiviral indiqué dans la prévention du rejet, et pour lequel il n'existe pas d'équivalence thérapeutique.

Outre la presse, les professionnels de santé font également part des difficultés sérieuses que leur posent les ruptures de stock. Ainsi, le Professeur Astier de l'Hôpital, responsable de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) d'Henri Mondor précise dans cet entretien au Monde que « *les ruptures de stock ne font qu'empirer, c'est exponentiel. Dans mon hôpital, de 150 à 200 médicaments sont régulièrement manquants* »².

Par ailleurs, fin 2012, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) déclarait que « *Depuis 2006, les professionnels de la santé constatent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement, ce qui conduit à des situations hautement*

¹ REVUE PRESCRIRE, janvier 2014 : Approvisionnements en médicaments : rupture préoccupante. 34 (363) : p 15-16.

² HECKETSWEILER C. ; SANTI P. ; LE MONDE SCIENCES ET TECHNOLOGIES, 25 novembre 2013 : « Médicaments : Epidémie de pénurie »

problématiques, d'autant plus quand le produit de remplacement est également en rupture ou le devient rapidement¹».

En l'absence d'information, les soignants en contact direct avec les patients ne peuvent guère anticiper les éventuels problèmes générés par la rupture. Les patients et les soignants ont besoin d'en connaître les causes, la durée prévisible, et les alternatives d'approvisionnement. Quand les ruptures concernent des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour des patients, les autorités de santé ont un rôle à jouer : forcer les firmes à remplir leurs obligations concernant l'information sur la prévision des stocks, proposer une alternative et organiser si nécessaire l'importation d'une spécialité de composition similaire¹.

Face à ce phénomène émergent, le législateur a mis en place un dispositif de prévention des ruptures. Ainsi, le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain pris en application de l'article 47 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé oblige les exploitants à informer l'ANSM de toute situation de rupture potentielle. Ils doivent notamment préciser à l'ANSM les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification de spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante. Les exploitants doivent approvisionner tous les établissements autorisés à l'activité de grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leur obligation de service public de manière à couvrir les besoins des patients en France. Le décret instaure des centres d'appel d'urgence, mis en place par les exploitants, pour le signalement des ruptures par les pharmaciens officinaux et hospitaliers ainsi que par les grossistes répartiteurs. Ces recours aux centres d'appel d'urgence font l'objet d'une déclaration auprès des Agences Régionales de Santé (ARS) par les pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur. Il renforce enfin le régime de déclaration du territoire de répartition par les grossistes-répartiteurs².

La publication récente de ce décret nous a amené à nous interroger sur l'implication du pharmacien inspecteur de santé publique au sein de ce nouveau dispositif. Quels sont les atouts et les limites de ses actions ?

Pour répondre à cette question, la démarche méthodologique retenue a constitué, dans un premier temps, à réaliser des recherches bibliographiques et à avoir une première approche au travers de la conduite d'entretiens auprès de trois Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique (PHISP) impliqués dans cette thématique, au sein de la Direction de la surveillance de l'ANSM.

¹ HECKETSWEILER C. ; SANTI P. ; LE MONDE SCIENCES ET TECHNOLOGIES, 25 novembre 2013 : « Médicaments : Epidémie de pénurie »

² Site Internet du Ministère de la santé : Rupture d'approvisionnement d'un médicament : <http://www.medicaments.gouv.fr>

Dans un second temps, une fiche de recueil de données a été adressée aux PHISP affectés en ARS (Annexe 1). Elle comportait des questions relatives à l'implication des PHISP dans cette problématique, le recueil de données, la réception et la transmission d'information aux professionnels de santé et aux patients et enfin les pratiques d'inspection des obligations de service public des grossistes-répartiteurs. Ce recueil de données a été complété par des entretiens avec deux PHISP d'ARS. En parallèle, des entretiens semi-directifs ont été réalisés avec un PHISP et deux inspecteurs de la direction de l'inspection de l'ANSM, un PHISP de la Direction Générale de la Santé (DGS) du Ministère chargé de la santé, le Président de la section C du CNOP et un pharmacien gérant de PUI.

Sur la base des données collectées et analysées, nous réaliserons un état des lieux des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments à usage humain en France en mesurant son évolution au cours de ces dernières années. La situation française sera comparée à celle des Etats-Unis. Les données concernant les ruptures de stock sont issues d'une analyse des informations transmises par l'ANSM. Les résultats concernant les ruptures d'approvisionnement sont issus de la phase pilote du dispositif DP-RUPTURES développé par le CNOP. Ces données quantitatives seront complétées par une analyse des causes principales de ruptures de stock et d'approvisionnement.

Dans un second chapitre, seront abordés l'implication du PHISP au sein de l'ANSM et des ARS en termes de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments dans le cadre du nouveau dispositif réglementaire.

Enfin, un dernier chapitre reviendra sur les préconisations pour le PHISP dans le cadre des perspectives d'évolution du dispositif de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement, afin de limiter l'ampleur du phénomène et en minimiser les conséquences pour les patients.

1 ETAT DES LIEUX DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS EN FRANCE, AUX ETATS-UNIS ET DISPOSITIF NATIONAL DE GESTION ET DE PREVENTION

Ce premier chapitre vise à mesurer l'ampleur du phénomène des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments en France, de le comparer à la situation aux Etats-Unis, d'en identifier les principales causes et de décrire le dispositif de lutte mis en place par le législateur en septembre 2012.

1.1 Définition de la rupture de stock et d'approvisionnement de médicaments

Le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain prévoit une définition de la rupture d'approvisionnement à l'article R. 5124- 49-1 du CSP. Celle-ci est définie comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ou dans un délai moindre en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient ». En revanche, la rupture de stock n'est pas définie dans le CSP. Pour l'Académie de Pharmacie, elle correspond à la rupture de disponibilité du médicament chez le fabricant¹. L'ANSM partage cette définition.

1.2 Origines identifiées

Les causes des ruptures de stock et d'approvisionnement observées au niveau mondial et au niveau national apparaissent multiples et concernent différents stades de la chaîne de fourniture et de distribution du médicament, encore appelée « Supply Chain ».

Elles sont largement la conséquence de facteurs économiques mondiaux, conduisant soit à une rupture de disponibilité des médicaments chez le fabricant (rupture de stock), soit à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement rendant momentanément impossible

¹ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE : « Médicaments, ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement. Une problématique polymorphe, diversité d'origine, solutions plurielles » 24 avril 2013

pour le pharmacien dispensateur officinal ou hospitalier de disposer du produit en vue de la délivrance au patient (rupture d'approvisionnement).

Lors de sa séance du 24 avril 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a analysé les différentes causes de ruptures de stock et d'approvisionnement. Elle propose un certain nombre de recommandations destinées à faciliter la réduction puis la résolution durable du phénomène¹.

Sept causes principales ont été identifiées :

- les situations de pénurie ou l'abandon de la production de certaines matières actives encore utiles à la santé publique ;
- les ruptures par défaut de qualité des matières premières importées ;
- les situations de pénurie de médicaments par abandon de fabrication ;
- les ruptures de stocks de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication, à la politique menée en matière de fabrication, en particulier, de certaines formes de médicaments ou de gestion des stocks industriels ;
- les ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution ;
- les difficultés en relation avec le système d'appels d'offres publics des hôpitaux ;
- les difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine.

1.2.1 Pénurie ou abandon de la production de certaines matières actives

Selon les autorités sanitaires britanniques (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA), 60 % à 80 %² des matières actives à usage pharmaceutique sont fabriquées dans des pays tiers à l'Union Européenne, principalement en Inde et en Asie, contre 20 % il y a trente ans. Par le jeu combiné de la mondialisation, de la crise économique, et en regard de l'augmentation des exigences réglementaires, pharmaceutiques et environnementales en Europe, on assiste à l'abandon de fabrications de matières actives à usage pharmaceutique, tombées dans le domaine public, qui peuvent être toujours très utiles à la santé publique. Certains principes actifs ne sont fabriqués que sur un site unique de production au monde.

Parfois, le même fournisseur de matières premières approvisionne plusieurs fabricants, d'où une impossibilité de recourir à une source différente en cas de défaillance de ce fournisseur. L'approvisionnement peut, par exemple, être sérieusement affecté lorsqu'une non-conformité critique, nécessitant l'arrêt de la production, est constatée au cours des inspections réalisées par les autorités.

¹ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE : « Médicaments, ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement. Une problématique polymorphe, diversité d'origine, solutions plurielles » 24 avril 2013

² <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/coms-ic/documents/publication/con1527868.pdf> 18 novembre 2013

1.2.2 Ruptures par défaut de qualité des matières premières importées

La délocalisation de la production de matières actives pharmaceutiques dans les pays tiers force les autorités sanitaires des États Membres à des efforts importants en termes d'inspections extérieures à l'Union Européenne.

Pour garantir la qualité des matières premières importées dans l'Union Européenne, la Directive 2011/62/UE3 délègue aux autorités des pays exportateurs la responsabilité d'établir une confirmation écrite assurant que chaque substance importée dans l'Union est conforme aux standards de qualité européens et que chaque site de fabrication est inspecté de façon régulière par ses autorités. Il est à noter l'initiative des autorités fédérales américaines, qui dans le cadre de la Loi « Generic Drug User Fee Act » - FDA/USA de 2012, imposent aux firmes fabricantes de matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public de se déclarer pour importer sur le territoire américain des matières actives fabriquées dans un pays tiers et à payer une redevance annuelle d'un montant permettant l'inspection régulière de leur site de fabrication par des agents de la FDA.

1.2.3 Situations de pénurie de médicaments par abandon de fabrication

Pour des raisons économiques ou techniques (efficacité, médicament ancien, difficultés de fabrication, nouvelles exigences réglementaires ou de qualité), le laboratoire peut faire le choix d'abandonner la fabrication d'un médicament. Toutefois, l'article L.5124-6 du CSP, impose aux titulaires d'AMM qui prennent la décision de suspendre ou de cesser la commercialisation ou qui ont connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de commercialisation d'un médicament d'en informer l'ANSM au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de cessation du marché, lorsque ce médicament est utilisé dans le traitement de pathologies graves où il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible sur le territoire national. Ce délai permet la mise en place de solutions alternatives pour couvrir ce besoin.

Toutefois, il n'existe pas de dispositions européennes, comparables aux dispositions françaises. Faute de disposition européenne, la tenue d'un catalogue public des pénuries de médicaments au niveau de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), ne s'effectue que sur la base d'un signalement volontaire des titulaires d'AMM et porte sur

les ruptures « temporaires » ayant pour origine des défauts de qualité¹. Ainsi au 28 avril 2014, le catalogue des ruptures de médicaments au niveau européen, c'est-à-dire affectant plus d'un Etat-Membre ne compte que cinq médicaments en rupture².

1.2.4 Ruptures de stocks de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication

Les défauts de qualité correspondent à des situations diverses de non-conformité aux critères d'acceptation du dossier d'AMM : non-conformité de la matière active, de la phase de fabrication ou de conditionnement du médicament. Une non-conformité conduisant à un arrêt de production peut devenir particulièrement critique, s'il existe un seul site de fabrication mondial.

De plus, vu le cadre réglementaire actuel, il est difficile d'ajouter au dossier d'AMM, de façon réactive, une nouvelle source d'approvisionnement de matière active ou l'ajout d'un site alternatif de fabrication de médicament en cas de défaillance brutale d'un opérateur.

Par ailleurs, la fabrication de certaines formes galéniques, telles que les formes destinées à la voie parentérale présente des difficultés et expose à des risques infectieux notamment.

Ces risques de non-conformité sont particulièrement aigus dans un contexte où les industriels du médicament, pour des raisons économiques, développent une politique de rationalisation de la fabrication sous forme de campagnes programmées annuellement et une politique de flux tendus des stocks de produits fabriqués.

1.2.5 Ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution

Certaines pratiques sont susceptibles d'entraîner une rupture d'approvisionnement. Il s'agit notamment de :

- la limitation des stocks, pour tous les acteurs de la chaîne du médicament, visant à gagner en efficacité (logique de « flux tendus »),
- la création de réserves de précaution à l'annonce d'une possible pénurie ou d'une augmentation des prix pour un produit donné,

¹ Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems - EMA/590745/2012/Patient Health Protection/ - 22 November 2012

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000376.jsp&mid=WC0b01ac05807477a6#section1

- la distribution privilégiée à l'exportation vers des Etats Membres où les prix sont plus avantageux,
- des difficultés de transport.

1.2.6 Difficultés en relation avec le système d'appels d'offres publics des établissements de santé

L'augmentation progressive de la taille des marchés publics résulte de l'émergence de structures d'achats regroupant de nombreux hôpitaux français avec pour conséquence des niveaux de commandes de plus en plus élevés. Ces niveaux de commande publique peuvent ainsi désorganiser le marché en générant une hausse ou une chute brutale des volumes fabriqués et vendus, ce qui est incompatible avec les processus industriels, lesquels nécessitent de la visibilité pour permettre un approvisionnement fluide. L'approvisionnement d'un grand nombre d'établissements de santé peut se retrouver fortement perturbé en cas de défaillance d'un opérateur.

1.2.7 Difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine

En tant que maillon final de la chaîne pharmaceutique, les ruptures d'approvisionnement auxquelles le pharmacien d'officine est confronté combinent toutes les origines citées précédemment : ruptures de stock chez le fabricant (arrêt de fabrication et défaut qualité de la substance active ou du médicament) ou ruptures d'approvisionnement par tensions du marché sur la chaîne de distribution.

1.3 Etats des lieux des ruptures de stock et d'approvisionnement en France pour la période 2008-2012

1.3.1 Evolution du nombre de ruptures en France sur la période 2008-2012

Evolution du nombre de rupture de stock en France 2008-2012 (Source : Rapport d'activité 2012 de l'ANSM)

	2008	2009	2010	2011	2012
Ruptures ou risques de ruptures de médicaments (*)	44	57	89	132	173

(*) : Médicaments indispensables sans alternative thérapeutique ou médicaments non indispensables mais sensibles, dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

Depuis quelques années, l'ANSM gère un plus grand nombre de ruptures de stocks en raison des nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production qui conduisent les laboratoires à fonctionner en flux tendus. Par ailleurs, le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicament à usage humain encourage la déclaration des ruptures de stocks, que les médicaments soient indispensables ou non. Ainsi, si le nombre de ruptures de stock a été multiplié par 5 entre 2008 et 2012, il a nettement augmenté entre 2011 et 2012. L'ANSM intervient prioritairement dans la gestion des ruptures de stocks de médicaments indispensables pour lesquels elle cherche des solutions alternatives. Pour l'année 2013, cette tendance à la hausse se confirme puisque qu'au 30 octobre 2013, plus de 200 dossiers de ruptures ou de risques de ruptures de stock étaient ouverts à l'ANSM.

1.3.2 Répartition des ruptures de stock par classes thérapeutiques

L'analyse des données de ruptures de stocks ou risques de ruptures de l'ANSM pour l'année 2012, montre que toutes les classes thérapeutiques sont concernées. Toutefois, trois familles de médicaments sont particulièrement touchées : les médicaments du système nerveux, les anti-infectieux et les anti-néoplasiques. Ces résultats sont repris en Annexe 2

1.3.3 Origines des ruptures de stocks

Origines des ruptures de stock en France pour l'année 2012 (Source : ANSM)

ORIGINES	2012
OUTIL DE PRODUCTION	33,9 %
APPROVISIONNEMENT EN MATIERE PREMIERE	15,3 %
ARRET DE COMMERCIALISATION	14,4 %
DEFAUT QUALITE PRODUIT FINI	12,7 %
MODIFICATION D'AMM	6,8 %
DEFAUT QUALITE MATIERE PREMIERE	5,1 %
CHAINE DE DISTRIBUTION	5,1 %
AUTRES	6,7 %

Pour l'année 2012, les données de l'ANSM montrent que les ruptures de stock sont principalement liées à :

- l'outil de production, notamment des retards de fabrication ou une perte de savoir faire ;
- des difficultés d'approvisionnement en matière première ;
- des défauts qualité produits finis et matières premières ;
- des modifications d'AMM.

Elles sont également consécutives à des arrêts de commercialisation. En revanche, elles ont plus rarement leur origine liée à un dysfonctionnement du circuit de distribution.

1.3.4 Circuits affectés par les ruptures de stock

Circuit pharmaceutique affecté par les ruptures en France en 2012 (Source : ANSM)

CIRCUIT PHARMACEUTIQUE AFFECTE	2012
VILLE	28 %
HÔPITAL	30 %
VILLE + HÔPITAL	42 %

Pour les années 2012-2013, l'ensemble des circuits pharmaceutiques, qu'ils soient strictement hospitaliers, ambulatoires ou mixtes, sont concernés pratiquement à parts égales par les ruptures de stock.

1.4 Etat des lieux des ruptures d'approvisionnement en France¹

Entre le 26 août et le 15 octobre 2013, le CNOP a lancé avec 300 officines, 4 PUI et 60 industriels la première version du DP-ruptures (Dossier Pharmaceutique Ruptures), permettant la diffusion d'informations sur les ruptures d'approvisionnement des médicaments à usage humain. Ce système permet le signalement de ruptures déclarées par un pharmacien d'officine ou hospitalier, après un délai de 72 heures d'indisponibilité ou plus tôt si les circonstances l'exigent. En pratique, le pharmacien d'officine ou de PUI se connecte au portail DP via une connexion sécurisée à l'aide de ses identifiants ordinaux et notifie la spécialité manquante. L'information de la rupture d'approvisionnement est ensuite transmise au laboratoire exploitant concerné. En parallèle, une notification est adressée de façon automatique par email à l'ARS de la région concernée.

¹ CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS. Le dossier pharmaceutique – Rapport d'activité 2013

Sur cette période, 1944 déclarations ont été effectuées par 262 officinaux. Concernant le milieu hospitalier, 4 PUI ont notifié 20 déclarations de rupture. 37 % des déclarations ont été traitées par les exploitants. Vingt deux régions étaient concernées par ces ruptures.

Le tableau en Annexe 3 reprend le bilan des déclarations de ruptures d'approvisionnement par classe thérapeutiques. Toutes les classes thérapeutiques sont concernées par les ruptures d'approvisionnement. Quatre classes sont particulièrement touchées : médicaments du système nerveux central, de l'appareil cardiovasculaire, anti-infectieux et de l'appareil digestif.

Nous constatons donc que le nombre de ruptures d'approvisionnement signalées dans le cadre de cette phase pilote du DP-rupture sur une période de 2 mois est beaucoup plus élevé que le nombre de ruptures de stock signalé par l'ANSM. En effet, l'ANSM n'ouvre des dossiers de rupture que lorsqu'elles affectent des médicaments indispensables pour lesquels elle cherche des solutions alternatives. S'agissant des ruptures signalées par le DP-ruptures, il s'agit de l'ensemble des indisponibilités pendant une période de 72 heures. Cette dichotomie a souvent été soulevée par les médias, pouvant faire penser à tort que l'ANSM n'est pas informée de l'ensemble des ruptures et n'en prend en charge qu'un nombre très limité¹.

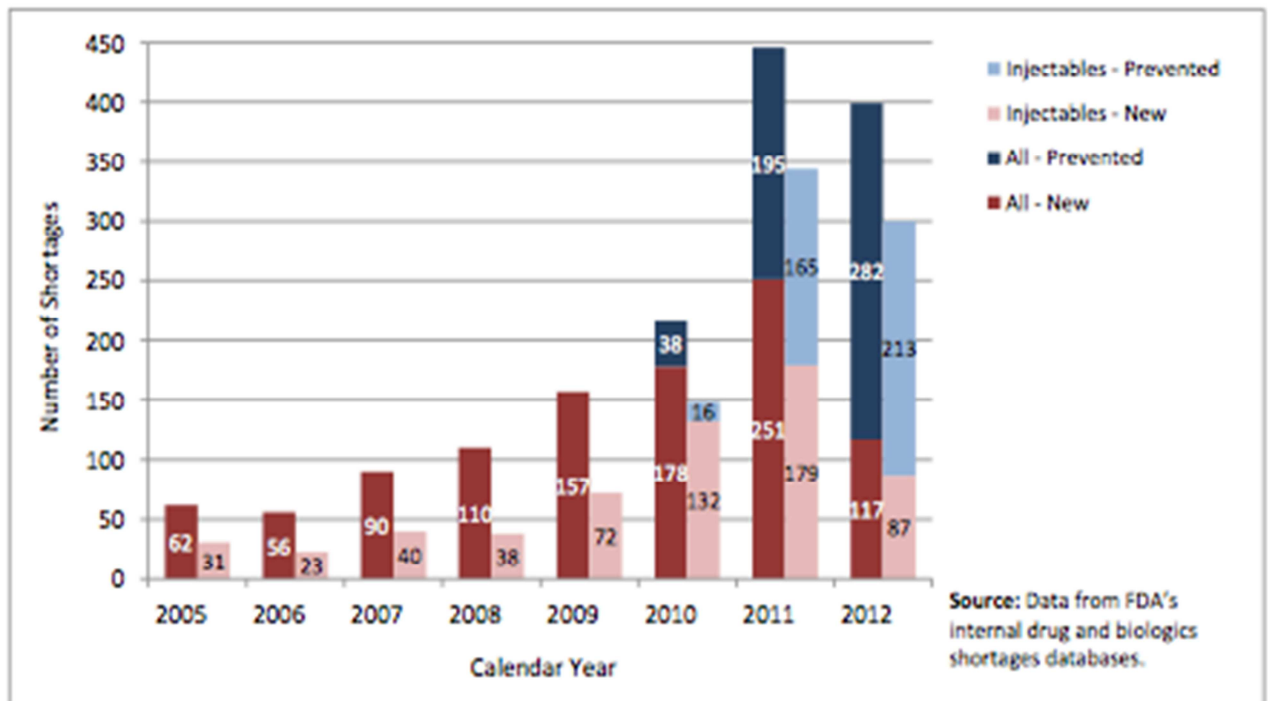
1.5 Etat des lieux des ruptures de stock aux Etats-Unis pour la période 2005-2012²

Le problème des ruptures n'est pas un problème national. Les ruptures de stock pose aussi un problème significatif de santé publique aux Etats-Unis. Le nombre de nouvelles ruptures de stock a quadruplé aux USA, en passant approximativement de 60 ruptures en 2005 à plus de 250 en 2011, dont 183 concernaient des médicaments injectables. Ces données reflètent le nombre de nouvelles ruptures de stock pour une année donnée, mais dans la mesure où certaines ruptures se prolongent sur une période parfois longue, le nombre de ruptures a un instant donné est souvent plus élevé. Le nombre de nouvelles ruptures a ainsi diminué de 251, en 2011, à 117, en 2012, dont 84 concernaient des médicaments injectables. Au total, plus de 300 ruptures restaient effectives à fin 2012. Plusieurs familles thérapeutiques étaient touchées : anticancéreux, anesthésiques, nutrition parentérale et antibiotiques.

¹ MARMOUYET F. LA CROIX. 17 décembre 2013 : « Les pénuries de médicaments inquiètent les professionnels de santé »

² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION : Strategic Plan for preventing and mitigating drug shortages – October 2013

La figure suivante illustre le nombre de nouvelles ruptures de stock pour la période 2005-2012, ainsi que le nombre de ruptures prévenues de 2010 à 2012. En effet, la FDA a mis en place un dispositif de prévention des ruptures à compter de 2010. Cette figure montre que les ruptures affectent essentiellement les médicaments injectables et confirme l'action ciblée de la FDA sur ces médicaments critiques.

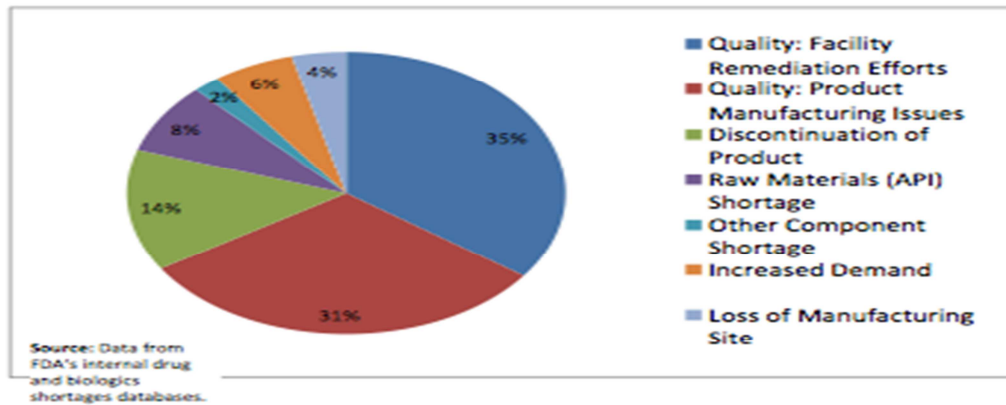


Nombre de ruptures de stock de médicaments aux Etats-Unis pour la période 2008-2012 (Source : Food and Drug Administration)

Origine des ruptures de stock aux USA :

Selon la FDA, dans la plupart des cas, une rupture de stock est précédée par une interruption de la fabrication du médicament. La rupture devient effective si aucun autre fabricant ne peut augmenter rapidement sa capacité de production pour combler cette interruption de fabrication. Sur la base des données collectées par la FDA auprès des fabricants, la FDA a déterminé que 66 % des interruptions de fabrication étaient liées à des problèmes de qualité (liés aux produits ou aux installations), notamment à des problèmes de stérilité.

Depuis 2011, des interruptions ou difficultés de production liées à des problèmes qualité n'ont pas changé de manière significative.



Origine des ruptures de stock aux Etats-Unis (source : Food and Drug Administration)

1.6 Dispositif réglementaire national de prévention et de gestion des ruptures de stock et d’approvisionnement de médicaments

Un dispositif de prévention des ruptures a été mis en place par le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012, relatif à l’approvisionnement en médicaments à usage humain, pris en application de l’article 47 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Ce décret a renforcé les obligations pesant sur tous les acteurs de la chaîne du médicament : les exploitants, les grossistes-répartiteurs, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

1.6.1 Obligations des exploitants

D'un point de vue législatif, l'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation doit en informer l'ANSM, en précisant les motifs de son action, au moins un an avant la date envisagée ou prévisible si ce médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves pour lesquelles elle ne disposerait pas d'alternative disponible sur le marché français (L.5124-6). De plus, l'ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements introduit à l'article L.5423-8 la possibilité de sanctionner financièrement un exploitant n'informant pas immédiatement l'ANSM de toute action engagée pour suspendre la commercialisation ou retirer du marché un médicament.

Au titre de l'article R.5124-49-1 du Code de la santé publique, les exploitants sont tenus d’informer l’ANSM en cas d’anticipation d’une situation de rupture potentielle. Ils doivent

préciser à l'ANSM les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification de spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante.

Les exploitants doivent également assurer l'approvisionnement des grossistes-répartiteurs, afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public, c'est-à-dire d'approvisionner les officines de pharmacie de leur territoire de répartition, de manière à couvrir les besoins des patients en France.

Les exploitants sont, par ailleurs, tenus de mettre en place des centres d'appel d'urgence, pour le signalement des ruptures en médicaments par les pharmaciens d'officine et hospitaliers. Ces centres d'appel d'urgence sont donc destinés à prendre en charge, à tout moment, ces ruptures et à permettre la dispensation effective de la spécialité manquante par des approvisionnements en urgence des pharmaciens.

Enfin, les exploitants doivent adresser à l'ARS dont ils dépendent un bilan trimestriel des approvisionnements en urgence et des déclarations, chronologiquement pour chaque médicament avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et de leurs destinataires.

1.6.2 Obligations des grossistes-répartiteurs

Le décret du 28 septembre 2012, relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a également renforcé les obligations de service public des grossistes-répartiteurs, prévues à l'article R.5124-59. Ils doivent disposer d'un assortiment des 9/10ème des présentations de spécialités effectivement commercialisées en France (à l'exception des médicaments hospitaliers, homéopathiques et génériques), être en mesure de satisfaire, à tout moment, la consommation de leurs clientèles habituelles pendant au moins 2 semaines et livrer dans les 24 heures toute commande passée avant le samedi 14 heures.

Les grossistes-répartiteurs sont aussi tenus de respecter leurs obligations de service public sur tout le territoire de répartition autorisé, notamment en assurant un approvisionnement en moins de huit heures le samedi à partir de 14h, le dimanche et les jours fériés. Ils participent à un système d'astreinte interentreprises leur permettant d'assurer la livraison dans les délais. Enfin, l'article R.5124-59-1 prévoit que les grossistes-répartiteurs sont tenus de signaler les ruptures de médicaments dont ils n'ont pas été encore informés par l'exploitant ou par l'ANSM via les centres d'appel d'urgence.

1.6.3 Obligations des pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur

Tous les pharmaciens ont aussi pour obligation de signaler les ruptures en médicaments dont ils n'ont pas été encore informés par l'exploitant ou par l'ANSM via les centres d'appel d'urgence. Cette disposition est prévue à l'article R.5125-46-1 pour les pharmaciens d'officine et à l'article R.5126-7-1 pour les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

L'ANSM informe parallèlement 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. Ces informations sont disponibles sur le site de l'ANSM.

1.6.4 Comité de suivi DGS du décret du 28 septembre 2012, relatif à l'approvisionnement en médicaments

La DGS a mis en place un comité de suivi du décret du 28 septembre 2012, afin que soit effectué un bilan trimestriel des ruptures d'approvisionnement. Ce comité a également pour objectif de finaliser les mesures législatives qui seront introduites dans la prochaine loi de santé publique qui visera à lutter contre toutes les causes de rupture. Ce comité réunit des représentants des Directions concernées du Ministère de la santé : DGS, Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), Direction de la Sécurité Sociale (DSS), de l'ANSM, du CNOP, des établissements pharmaceutiques fabricants/exploitants (Les Entreprises du Médicament - LEEM), des grossistes-répartiteurs (Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique - CSRP), des pharmaciens hospitaliers (Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et des Praticiens Hospitaliers Universitaires - SNPHPU), des pharmaciens d'officine et des associations de patients (CSI, Traitement et RechercheThérapeutique-TRT5).

Dans un second chapitre, nous nous sommes intéressés, à l'implication du PHISP à l'ANSM et en ARS dans ce nouveau dispositif mis en place par le législateur pour lutter contre le phénomène croissant des ruptures.

2 IMPLICATION DU PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE DANS LE DISPOSITIF DE PREVENTION ET DE GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS

2.1 L'implication du PHISP à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

S'agissant de l'ANSM, trois entretiens ont été menés auprès de PHISP en charge des ruptures de stock au sein du pôle contrôle du marché de la Direction de la surveillance, et deux entretiens auprès d'un PHISP et deux inspecteurs de la Direction de l'inspection.

2.1.1 Le PHISP : acteur de la surveillance du marché

La gestion d'un signalement de rupture de stock débute par l'évaluation du caractère indispensable du médicament. Dès lors qu'un médicament est indispensable ou que son indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique, l'ANSM, en lien avec le laboratoire, recherche et met en œuvre une ou plusieurs solutions. Cela peut consister en la recherche d'alternatives, l'organisation du contingentement des stocks résiduels, la mobilisation de stocks disponibles à l'étranger ou l'importation d'une spécialité comparable initialement destinée à des marchés étrangers, la modification de spécifications pharmaceutiques ou encore le recours à des alternatives en Autorisations Temporaires d'Utilisation nominative (ATUn).

Au sein du Pôle Contrôle du Marché de la Direction de la Surveillance à l'ANSM, un PHISP et deux pharmaciens évaluateurs (3 ETP) gèrent les dossiers de rupture de stock sous la responsabilité du chef de pôle, également PHISP. Le traitement des dossiers s'effectue en collaboration avec les Directions Produits concernées, la Direction des Affaires Juridiques et Réglementaires et la Direction de la Communication.

A titre de comparaison, aux Etats-Unis, le nombre de personnes en charge des ruptures de stock à la FDA est passé en 2011 de trois à onze évaluateurs scientifiques et réglementaires pour la gestion d'un nombre de signalements équivalent à celui reçus par l'ANSM. Il s'agit d'une équipe dédiée qui travaille en interaction avec les autres directions.

2.1.1.1 Rôle du PHISP dans le processus de gestion des ruptures ou risque de ruptures de stock

➤ Déclaration par le laboratoire :

Le laboratoire adresse à l'ANSM sa notification de rupture de stock ou de risque de rupture, par courriel à l'adresse suivante : rupture-stock@ansm.sante.fr, à l'aide du

modèle de fiche disponible sur le site Internet de l'ANSM (Annexe 4). Conformément à l'article L.5124-6 du CSP, seul les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique doit faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM. Le laboratoire apporte des éléments suivants pour le ou les circuits de distribution du médicament en France (officine et/ou hôpital) : volume mensuel moyen de vente, part de marché, stock disponible, date prévisible de rupture, durée prévisible de la rupture, date prévisible de remise à disposition. Il est précisé si cette spécialité fait l'objet de vente à l'export à destination d'autres pays de l'Union ou de Pays Tiers. Les causes de la rupture sont précisées : défaut d'approvisionnement de matière première, capacité de production insuffisante, problème de production, défaut qualité, problème réglementaire, problème de transport...

Le laboratoire procède à une évaluation du risque pour le patient générée par l'indisponibilité du médicament que le médicament soit utilisé ou non dans le cadre de son AMM, avec notamment l'existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses, la mise en jeu du pronostic vital ou la perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

Enfin, le laboratoire peut proposer des mesures correctives de différentes natures : contingentement des stocks ; mobilisation de stocks disponibles dans les hôpitaux, chez les grossistes-répartiteurs ou destinés à l'export ; report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles ; recours à des stocks disponibles à l'étranger, recours à une autre spécialité disponible à l'étranger ; recours à une spécialité générique... Par ailleurs, le laboratoire joint, le cas échéant, les projets de communication qu'il envisage de faire auprès des professionnels de santé et des patients.

➤ Evaluation du risque patient

A minima, chaque signalement de rupture ou de risque de rupture d'un laboratoire fait l'objet d'une évaluation du risque patient généré par l'indisponibilité du médicament par le Pôle Contrôle du Marché, en charge des ruptures de stock placé sous la responsabilité d'un PHISP.

En fonction de la nature des données recueillies et du médicament concerné, le recours à une expertise, notamment clinique, (place de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique), le pôle prend l'attache de la Direction Produit concernée, afin de compléter l'évaluation du risque patient.

➤ Mise en œuvre des mesures par l'ANSM

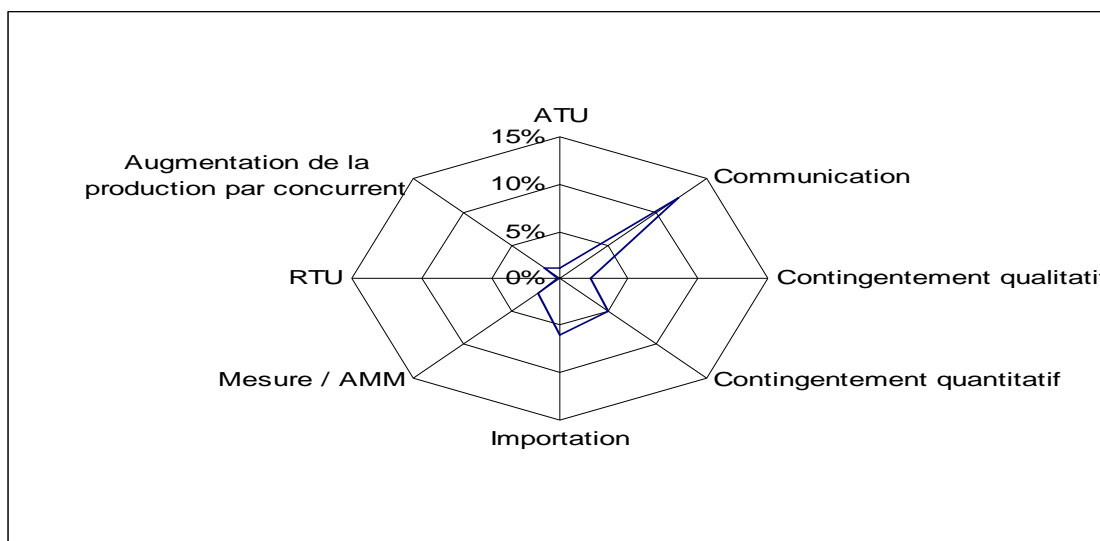
Un plan d'action est ensuite identifié et mis en oeuvre en lien avec le laboratoire incluant une ou plusieurs solutions. Les différentes alternatives actuellement mises en œuvre sont les suivantes :

- le contingentement qualitatif, qui consiste à restreindre une spécialité à une indication particulière ;
- le contingentement quantitatif par la détermination de quota d’approvisionnement ;
- la flexibilité réglementaire, par un examen accéléré des demandes de modification d’AMM concernant les sites de fabrication, de conditionnement ou les spécifications des produits ;
- la sollicitation d’autres titulaires d’AMM, afin qu’ils augmentent leur capacité de production ;
- l’importation de médicaments disponibles à l’étranger mais ne disposant pas d’AMM en France après la vérification de leur conformité aux exigences nationales ;
- mise à disposition en ville de spécialités réservées aux établissements de santé ;
- information des prescripteurs et des patients.

Quelles que soient les options retenues, une coordination des actions est nécessaire, y compris lors de la remise à disposition du médicament.

Le PHISP dispose d’une triple expertise technique, juridique et administrative. L’expertise technique est ici particulièrement importante. Ses compétences techniques, sa connaissance du terrain, sa connaissance transversale du circuit du médicament dans sa globalité (fabrication, distribution en gros et au détail) en feront un interlocuteur privilégié des laboratoires lors de signalements de ruptures ou de risques de ruptures, tout particulièrement lors de ruptures liées à un défaut qualité ou un problème lié à l’outil de production. Sa capacité d’analyse lui permet d’évaluer la situation et de déterminer la mesure la plus appropriée à la situation rencontrée.

➤ Bilan 2012 des mesures prises par l’ANSM



Source : Base de données interne des ruptures de stock de l’ANSM

Ces données sont issues de l'outil de pilotage des ruptures de stock mis en place par la Direction de la surveillance de l'ANSM prenant en compte 532 dossiers suivis au titre de l'article L.5124-6 du Code de la santé publique.

Sur l'année 2012, les mesures retenues concernent principalement des actions de communication à l'attention, notamment, des professionnels de santé (12,2% des cas). Les autres mesures retenues sont par ordre décroissant l'importation d'une spécialité alternative (5 %), de mesure concernant l'AMM (3,6 %), de contingentement qualitatif (2,2 %) ou quantitatif (2,2 %) et plus rarement le recours à une ATU (1,4 %). Dans plus de la moitié des cas, ces mesures s'accompagnent d'un suivi (60,4 %).

➤ Actions de communication

L'ANSM dispose sur son site Internet d'une rubrique dédiée aux ruptures de stock et à l'arrêt de commercialisation des médicaments¹. Elle recense les médicaments faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement en France connues par l'ANSM. Elle ne concerne que les médicaments à usage humain sans alternative thérapeutique disponible pour certains patients ou dont les difficultés d'approvisionnement à l'officine et/ou à l'hôpital, peuvent entraîner un risque de santé publique. Ces informations sont destinées aux professionnels de santé et aux patients. □

Différentes situations critiques sont possibles : rupture de stock, risque de rupture de stock, arrêt de commercialisation, tension d'approvisionnement.

Pour chacune des spécialités concernées, les informations suivantes sont reprises :

- l'indication thérapeutique ;
- la référence du laboratoire exploitant ;
- l'origine du signalement ; le laboratoire exploitant est à l'origine du signalement le plus souvent ;
- la date de signalement à l'ANSM de la rupture de stock ou du risque de rupture.
- des informations concernant la date de rupture de stock ou la date prévisible de rupture lorsque la rupture a pu être anticipée ;
- des informations destinées aux prescripteurs et aux pharmaciens dispensateurs officinaux ou hospitaliers (recommandations de sociétés savantes et/ou fiche pratique destinée aux professionnels, mesures de contingentement, importation d'alternatives thérapeutiques, modalités particulières de conservation et/ou de manipulation pour la spécialité de remplacement). Ces informations peuvent être synthétisées sous forme de fiches pratiques destinées aux professionnels de santé et aux patients. Ces informations sont complétées par un courrier d'information du laboratoire exploitant, précisant l'origine de la rupture de stock.

¹<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments>.

A ce stade, le PHISP, par sa connaissance de l'ensemble des acteurs de terrain et des pratiques professionnelles dispose des atouts indispensables à la préparation, en collaboration avec la Direction de la Communication, d'un message adapté aux professionnels de santé et/ou aux patients.

- Un exemple : gestion de la rupture de stock d'EXTENCILLINE® 0,6 MUI ; 1,2 MUI et 2,4 MUI poudre et solvant pour suspension injectable¹.

L'EXTENCILLINE® est un antibiotique de la famille des bêtalactamines du groupe des pénicillines G de forme retard indiqué, notamment, dans le traitement de la syphilis. Cette pathologie ré-émerge en France depuis le début des années 2000 : entre 500 et 600 cas de syphilis active et récente sont répertoriés par le réseau de surveillance des infections sexuellement transmissibles, RésIST. Selon la Société Française de Dermatologie (SFD), aucune autre alternative fiable et simple n'est disponible. Les autres formes injectables nécessitent des injections quotidiennes pendant 15 jours, qui peut exposer à des risques d'interruption prématurée du traitement pouvant conduire à l'émergence de résistances. Les formes orales de pénicilline ne sont pas efficaces ou ne sont pas validées, alors que l'EXTENCILLINE®, administrée par injection intramusculaire unique est efficace dans 100 % des cas de syphilis précoce.

Le laboratoire exploitant SANOFI a informé l'ANSM le 11 avril 2013, que son sous-traitant était confronté à des problèmes industriels majeurs liés à certaines étapes de fabrication de la spécialité injectable EXTENCILLINE®.

Le 16 septembre 2013, SANOFI a prévenu dans une lettre adressée aux professionnels de santé, aux centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) et aux pharmaciens d'un risque de rupture de stock en EXTENCILLINE* 0,6 et 1,2 MUI à compter de fin septembre en métropole et fin décembre dans les DOM-COM (Départements et Collectivités d'Outre-Mer). Une rupture était envisagée mi-février 2014.

Le 3 octobre 2013, l'ANSM a organisé une réunion avec des professionnels de santé pour évoquer des "solutions alternatives", et notamment l'importation de versions étrangères d'EXTENCILLINE® à partir de différentes sources européennes. Il a été envisagé d'importer une spécialité commercialisée en Allemagne (TARDOCILLIN®) ou en Autriche (RETARPEN®), mais ces pays étaient eux-mêmes confrontés à des pénuries sur ces médicaments. Une autre alternative a été envisagée : diriger vers le marché intérieur la

¹ APM International - Une rupture de stock de l'antisyphilitique Extencilline* inquiète les professionnels de santé - 14 novembre 2013.

chaîne de production d'un générique produit par un autre laboratoire français et destiné à l'exportation.

Dans un premier temps, un contingentement a été mis en place afin de répondre au mieux aux demandes et minimiser les difficultés occasionnées pour les patients. Afin de préserver les stocks, il a été demandé aux professionnels de santé de réserver la prescription de ces spécialités aux cas les plus graves.

Devant la persistance des difficultés industrielles, le laboratoire SANOFI a décidé d'arrêter la commercialisation d' EXTENCILLINE[®].

Finalement, la spécialité injectable SIGMACILLINA 1 200 000 UI/2,5 ML du laboratoire SIGMA-TAU, renfermant le même principe actif et initialement destinée au marché italien a été retenue comme solution alternative. A compter de la seconde quinzaine de février 2014, ce laboratoire a mis à disposition des pharmacies hospitalières cette spécialité, afin qu'elle soit dispensée aux patients. Ce médicament, bénéficiant d'une autorisation d'importation est inscrit, de fait, sur la liste des médicaments en rétrocession.

L'ANSM a préparé et mis à disposition une fiche pratique destinée aux professionnels de santé, visant à assurer la sécurité d'emploi de cette spécialité¹. Cette fiche est jointe à chaque livraison de médicament. Elle est également consultable sur le site Internet de l'Agence. Dans la mesure où la présentation pharmaceutique diffère de la spécialité EXTENCILLINE[®], l'ANSM met en garde sur le dosage et la forme galénique différents, la présence d'excipients à effet notoire, les conditions particulières de conservation au froid, les précautions particulières lors de l'injection et rappelle l'obligation de déclaration de tout effet indésirable suspecté auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Lors de la délivrance, une note d'information préparée par l'ANSM est également remise au patient¹³. Cette fiche rappelle le contexte de la mise à disposition de cette spécialité, et attire l'attention du patient, notamment, sur les conditions particulières de conservation et les précautions particulières d'emploi (allergie, insuffisance rénale).

Cet exemple illustre l'implication du PHISP dans la gestion des ruptures de stock :

- évaluation du risque patient en collaboration avec la Direction produit concernée de l'ANSM les sociétés savantes, le laboratoire ;
- recueil d'information auprès des acteurs de terrain (CIDDIST : pratique d'achat, condition de conservation au froid disponible ;

¹<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/EXTENCILLINE-600-000-UI-poudre-et-solvant-pour-suspension-injectable-IM-Rupture-de-stock>

- recherche et proposition d'alternatives thérapeutiques et participation à l'élaboration d'un plan d'action (approvisionnement, prescription, délivrance) ;
- préparation d'un plan d'information à destination des professionnels de santé (prescripteurs et dispensateurs) et des patients.

2.1.2 L'inspection des laboratoires pharmaceutiques

Le mise en œuvre du décret du 28 septembre 2012 relatif l'approvisionnement en médicament humain a fait l'objet d'inspections ciblées auprès des opérateurs concernés : les exploitants et les grossistes-répartiteurs. Les inspections diligentées par l'Agence sont réalisées par des PHISP ou des inspecteurs contractuels.

2.1.2.1 Inspections de laboratoires exploitants :

L'objectif des inspections système relatives à la thématique « rupture d'approvisionnement » porte notamment sur la vérification du circuit de distribution mis en place par les exploitants, la mise en œuvre effective des moyens nécessaires en vue de respecter les obligations d'approvisionnement continu et approprié du marché national pour les acteurs de la chaîne de distribution dans la limite de leur responsabilité respective, et à la surveillance des opérations.

Une dizaine d'opérateurs ont fait l'objet d'une inspection spécifique sur cette thématique au cours de l'année 2013 : des exploitants suite à des signaux de rupture, pour des médicaments à fort volume ou à impact thérapeutique, ainsi que des distributeurs en gros (dépositaires et grossistes-répartiteurs).

Concernant les exploitants, les points suivants ont fait l'objet d'une vérification particulière :

- présentation par l'exploitant de l'organisation générale mise en place pour la distribution en gros de ses spécialités sur le territoire national : politique de contingentement, éventuelle internalisation de la distribution, relation avec les sous-traitants et partage des responsabilités définis dans un cahier des charges, implication du pharmacien responsable dans le contrôle du circuit de distribution, surveillance des conditions de transport, vérification de la qualité des destinataires, via le contrôle des autorisations d'ouverture d'établissements.
- respect du délai légal d'un an pour l'information de l'ANSM dans le cadre d'un arrêt de commercialisation envisagé si le médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternative thérapeutique (L. 5124-6)
- information de l'ANSM d'une situation de rupture d'approvisionnement anticipée pour tout médicament (données attendues relatives aux délais de survenue, aux

stocks disponibles, aux délais de remise à disposition...) (L. 5124-6 et R. 5124-49-1). L'établissement doit, pour cela, mettre en place une surveillance des ruptures, transitoires, partielles ou totales à l'aide d'une procédure formalisée décrivant les actions mises en place pour permettre une dispensation effective.

- instauration de centres d'appel d'urgence organisés de manière à prendre en charge à tout moment les ruptures d'approvisionnement et à permettre la dispensation effective de la spécialité manquante (R. 5124-49-1) ;
- mise en place d'un dispositif permettant la réception des déclarations de tout acteur (R. 5124-59-1, R. 5125-46-1, R. 5126-7-1) ;
- mise en place d'un dispositif permettant d'assurer la traçabilité des approvisionnements d'urgence (R. 5124-58) ;
- envoi à l'ANSM et aux ARS de bilans trimestriels des approvisionnements d'urgence et des déclarations pour chaque médicament (quantités et destinataires) (R. 5124-49-1) ;
- renforcement des missions du pharmacien responsable qui doit mettre en œuvre les moyens nécessaires pour assurer un approvisionnement approprié du marché national (R. 5124-36 8°, R. 5124-48 et R.5124-48-1).

La synthèse des inspections sur cette thématique est en cours de finalisation à la date de rédaction de ce rapport. Néanmoins, quelques tendances se dégagent. Les établissements exploitants appartenant à de grands groupes pharmaceutiques ont mis en œuvre les moyens nécessaires en vue de respecter les obligations d'approvisionnement continu et approprié du marché national, notamment l'information de l'ANSM de toute rupture anticipée et la mise en place de centres d'appel d'urgence permettant de mettre à disposition de l'officine ou de la PUI la spécialité manquante. Toutefois, les inspections réalisées ont mis en évidence une traçabilité insuffisante des appels et du suivi des réponses. Ces manquements ont fait l'objet d'écarts dans les rapports d'inspection. En revanche, les établissements exploitants de groupes pharmaceutiques de taille plus modeste n'ont pas systématiquement mis en place le dispositif requis par le décret du 28 septembre 2012, et notamment les centres d'appel d'urgence.

La constatation de ces écarts à la norme peut conduire à des injonctions du laboratoire de se mettre en conformité avec la réglementation. A titre d'exemple, a été présenté lors du stage statutaire 2014, l'injonction en date du 30 avril 2014 des LABORATOIRES G. établissement exploitant de la spécialité DISTILBENE[®], indiquée dans le cancer de la prostate. Il est demandé au laboratoire de mettre en place un système permettant d'assurer une gestion claire de l'état du stock de cette spécialité, d'anticiper les éventuelles ruptures afin d'assurer un approvisionnement approprié et continu et

d'informer les autorités sanitaires en cas de risque de rupture, conformément aux dispositions des articles R.5124-48-1 et R.5124-49 du CSP.

2.1.2.2 Inspections de distributeurs en gros

L'ANSM a en charge le contrôle des grossistes-répartiteurs. En pratique, les inspections sont réalisées par les PHISP des ARS pour le compte de l'ANSM. Dans le cadre de la lutte contre les ruptures d'approvisionnement, des inspections ont été diligentées par l'ANSM auprès de quatre distributeurs en gros visant à contrôler l'organisation de l'activité d'approvisionnement et de distribution, d'analyser l'incidence des exportations sur l'approvisionnement national, la vérification des obligations de service public et la mise en œuvre par le pharmacien responsable des moyens nécessaires à l'approvisionnement approprié et continu des officines et PUI afin de couvrir les besoins des patients. La méthodologie d'inspection et les constats réalisés à l'occasion des inspections de grossistes-répartiteurs seront développés dans le point 2.2 consacré à l'implication du PHISP en ARS. Toutefois, il faut souligner l'interaction ANSM/ARS par la mise à disposition des PHISP d'ARS d'outils d'inspection spécifiques par l'ANSM. Une présentation a eu lieu à l'occasion du stage statutaire de 2013 consacrée à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement par une action sur la chaîne de distribution. Lors du stage statutaire 2014, un focus a de nouveau été fait sur le respect des obligations de service public des grossistes-répartiteurs et l'analyse de l'incidence de l'export sur l'approvisionnement national à l'occasion de la publication des Bonnes Pratiques de Distribution Européenne, transposées en droit national par la décision du Directeur Général de l'ANSM du 20 février 2014 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain et modifiant l'arrêté du 30 juin 2000¹.

2.2 L'implication des PHISP en Agence Régionale de Santé (ARS)

Une fiche de recueil de données, reprise à l'Annexe 1 a été adressée à l'ensemble des 26 ARS, à l'attention des PHISP correspondants régionaux du PEPS (Portail d'Echanges des Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique).

Au 7 juin 2014, 11 régions sur 26 ont répondu à l'enquête, soit un taux de réponse de 42 %. L'échantillon limité de PHISP ayant répondu à l'enquête ne permet pas d'apporter des éléments quantitatifs mais permet néanmoins de dégager des tendances communes aux différentes ARS. Une synthèse des réponses est reprise en Annexe 5. Ce recueil de données a été complété par deux entretiens individuels.

¹ http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf

2.2.1 Implication et sensibilisation des PHISP au problème des ruptures

Dans toutes les ARS, un service est clairement identifié pour la réception des déclarations et la gestion des ruptures d'approvisionnements de médicaments. Il s'agit le plus souvent les services ou plateforme de veille et d'alerte sanitaire et/ou les directions de la santé publique. Les services identifiés correspondent aux services où les PHISP sont affectés. Ainsi, dans plus de la moitié des cas (7/11), les PHISP sont impliqués systématiquement au sein de l'ARS lors de signalement de rupture d'approvisionnement de médicaments. Au sein de l'ARS, le PHISP est donc bien être identifié comme le professionnel compétent pour les questions relatives aux ruptures de médicaments.

Les PHISP sont tout à fait sensibilisés aux problèmes des ruptures de stock puisque six PHISP sur neuf considèrent que les ruptures d'approvisionnement constituent un problème majeur au niveau de leur région. Seul un PHISP considère qu'il s'agit d'un problème mineur et deux seulement que les ruptures ne sont pas un problème local. Il est souvent évoqué que ce problème risque de devenir plus critique encore dans les prochaines années.

2.2.2 Réception et gestion par l'ARS des déclarations de rupture et d'approvisionnements d'urgence

Toutes les ARS ayant informé l'outil (11/11) sont destinataires des déclarations trimestrielles des exploitants relatives aux approvisionnements d'urgence des officines ou des pharmacies à usage intérieur. Les exploitants utilisent le modèle de déclaration disponible sur le site de l'ANSM, qui comprend les approvisionnements d'urgence et déclarations de ruptures ou risques de rupture de stock de médicaments indispensables, d'une part déjà déclarés à l'ANSM et d'autre part qui n'ont pas été transmis à l'ANSM¹.

Les premières déclarations ont été adressées aux ARS dès la parution du décret, c'est-à-dire pour des approvisionnements d'urgence réalisés au cours du dernier trimestre 2012. Pour l'année 2013, seule année complète couverte par la collecte des données, les ARS ont été destinataires de 34 déclarations d'exploitants en moyenne, ces déclarations pouvant reprendre des ruptures relatives une ou plusieurs spécialités. A titre d'exemple, la région Bourgogne a été destinataire de 36 déclarations de laboratoire en 2013 pour 61 spécialités différentes. Cette tendance se confirme puisque les ARS ont reçu en moyenne 10 déclarations pour le premier trimestre 2014.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/Guide-a-destination-des-exploitants-pour-l-elaboration-des-bilans-trimestriels-a-transmettre-a-l-ANSM-dans-le-cadre-du-decret-n-2012-1096-du-28-septembre-2012-relatif-a-l-approvisionnement-en-medicaments-a-usage-humain>

➤ Informations reprises dans les déclarations

Les déclarations des exploitants reprennent les informations suivantes : nom de la spécialités, dénomination commune internationale (DCI) correspondante, date de l'appel de l'officine ou de la PUI, nom de l'officine ou de l'établissement de santé, numéro de département, région correspondante, nom du grossiste-répartiteur de l'officine avec l'indication s'il s'agit ou non du grossiste principal de l'officine, les causes de la rupture (production/transport/distribution), la date du dépannage éventuel et les quantités livrées. Les exploitants adressent ces informations aux ARS, le plus souvent, sous forme de tableaux papier ou parfois de sous forme de CD Rom.

Le plus fréquemment, l'exploitant adresse à l'ensemble des ARS concernées : un tableau récapitulatif, toutes régions confondues, pour l'ensemble de ses spécialités ayant fait l'objet d'un approvisionnement d'urgence. A titre d'exemple, pour le quatrième trimestre 2013, la société MERCK SERONO a adressé à l'ARS Lorraine un tableau récapitulatif de l'ensemble de ses spécialités ayant fait l'objet d'approvisionnements d'urgence. Pour la seule spécialité CARDENSIEL 5 mg, 84 approvisionnements d'urgence ont été déclarées, alors que seuls deux approvisionnements d'urgence concernaient la région Lorraine à laquelle elle était destinée. Seuls certains exploitants effectuent un tri des l'informations par région avant envoi à l'ARS. La transmission à l'ARS d'une information non ciblée sur la région concernée, le plus souvent au format papier, rend sa lecture et son exploitation difficile.

➤ Exploitation des données

En pratique, ces données ne sont pas exploitées par les PHISP en ARS. Parmi les ARS ayant participé à la collecte de données, seule deux ARS (Bourgogne et Alsace) assurent un suivi des déclarations des exploitants. Dans les autres cas, les déclarations sont archivées sans analyse préalable. Aucune enquête ou remontée d'information n'est réalisée suite à la réception de ces états trimestriels. Considérant que l'ANSM est en charge de la gestion des ruptures de stock, plusieurs ARS pensent que ces déclarations sont inutiles et que seule l'Agence en devrait être destinataire. En revanche, d'autres ARS évoquent un manque de moyens pour être en mesure d'exploiter les données reçues. La question se pose donc du maintien de la déclaration aux ARS des bilans trimestriels des approvisionnements d'urgence. Ce point sera discuté dans le chapitre consacré aux perspectives d'évolution du dispositif de gestion des ruptures.

- Réception des déclarations des pharmaciens d'officine, de PUI ou de grossistes-répartiteurs

Malgré les dispositions du décret du 28 septembre 2012 qui prévoient que les pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur et les grossistes-répartiteurs sont tenus de déclarer à l'ARS tout recours aux centres d'appel d'urgence des exploitants en cas de rupture d'approvisionnement, seules trois ARS sur onze déclarent recevoir ces notifications. Il s'agit principalement de déclarations de pharmaciens d'officine. Dans ce cas, le PHISP assure un suivi de ces déclarations, une remontée de l'information vers l'ANSM.

2.2.3 Le PHISP en ARS : interlocuteur des professionnels de santé et des patients

- Sollicitation par les professionnels de santé

Dans plus de la moitié des cas (6/11), les PHISP d'ARS déclarent être sollicités par les professionnels de santé. Dans sept cas sur onze, les PHISP en ARS répondent à ces requêtes par la transmission d'information sur les ruptures. Parmi les professionnels de santé, ce sont les pharmaciens d'officine qui sollicitent le plus fréquemment les PHISP. Les sollicitations viennent également des pharmaciens de PUI, mais aussi, dans une moindre mesure, de médecins libéraux et de médecins hospitaliers. A noter que les PHISP sont également sollicités par d'autres professionnels : Infirmière d'EHPAD (demande d'information relative au traitement d'une épidémie de gale dans un établissement pendant la rupture de stock de la spécialité ASCABIOL), ou encore de l'assurance maladie. Toutefois, quelque soit la nature du requérant, ces demandes restent peu fréquentes : moins d'une fois par mois le plus souvent (5/6). Les demandeurs souhaitent, le plus souvent, obtenir des informations sur la disponibilité des spécialités pour lesquelles il existe une tension sur le marché. Les demandes portent aussi sur la date de retour sur le marché des spécialités en rupture, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques, ainsi que des conditions de prescription et de délivrance de ces alternatives (prescription réservée ou non à des spécialistes, réserve hospitalière...).

A titre d'exemple, une ARS déclare avoir été sollicitée par une pharmacie d'officine dans le cadre de la rupture de DANTRIUM[®]. Le PHISP s'est alors rapproché du service en charge des ruptures de stock de l'ANSM afin d'informer le pharmacien qu'une spécialité britannique était en cours d'importation et qu'elle serait disponible en rétrocession hospitalière.

Autre exemple dans le cadre de la rupture d'ASCABIOL[®] : une officine souhaitait obtenir une information concernant l'éventuelle contre-indication d'usage chez la femme enceinte

de l'alternative thérapeutique STROMEKTOL[®]. Le PHISP s'est renseigné auprès du Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) pour répondre au professionnel.

L'initiative originale de l'ARS Midi-Pyrénées mérite d'être soulignée. A l'initiative du PHISP, l'ARS encourage les professionnels de santé à signaler les ruptures d'approvisionnement. Cette démarche s'inscrit dans une démarche plus globale d'encouragement à la signalisation à la cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (CVAGS) de tout événement sanitaire ou environnemental susceptible d'avoir un impact sur la santé de la population : dysfonctionnements liés à l'organisation des soins, tels que les ruptures d'approvisionnement, maladies à déclaration obligatoire, cas groupés de pathologies infectieuses, événements indésirables, phénomènes environnementaux ou encore les événements de santé inhabituels en milieu professionnel. Dans ce cadre, le 23 mai 2014, l'ARS a été destinataire de signalement en provenance d'une officine de Haute-Garonne en rupture de la spécialité MANTADIX[®]. Cette spécialité, déclarée en rupture sur le site de l'ANSM depuis le 11 avril 2014, devait être à nouveau disponible depuis le 6 mai 2014. Hors, l'officine était en rupture depuis plus d'une semaine. Le PHISP a alors encouragé l'officine à effectuer une demande d'approvisionnement d'urgence auprès de l'exploitant, au titre de l'article R.5124-49-1 du CSP. Par ailleurs, l'ARS a transmis une fiche de signalement au CORRUSS. Le DUS s'est ensuite rapproché de l'ANSM afin de clarifier avec le laboratoire l'information annonçant un retour à un approvisionnement normal à compter du 6 mai.

➤ Sollicitation par les patients

Près d'un tiers des PHISP en ARS ayant répondu à l'enquête (4/11) déclarent être sollicités par des patients sur des questions relatives aux ruptures d'approvisionnement de médicaments. Ces sollicitations sont peu fréquentes, toujours inférieures en moyenne à une fois par mois. Les requêtes portent, notamment, sur la disponibilité des spécialités sur le marché, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques ou encore sur les conditions de délivrance de l'alternative, telle que la rétrocession hospitalière. Dans ce cas, le PHISP contacte l'ANSM ou recherche l'information sur le site de l'Agence pour la communiquer au patient. Cela peut concerner la date de rupture, la date de retour sur le marché ou de mise à disposition d'une alternative thérapeutique. Dans le cas particulier de la mise à disposition d'une spécialité disponible en rétrocession hospitalière, le PHISP accompagne le patient afin de l'orienter vers l'établissement disposant de l'alternative thérapeutique ou prend l'attache de la pharmacie à usage intérieure pour qu'elle procède à son approvisionnement.

Dans le cas d'information divergente entre les signalements reçus des patients et les informations disponibles sur le site Internet de l'ANSM, l'ARS (ex : Midi Pyrénées) transmet l'information auprès du CORRUSS.

Certaines ARS souhaiteraient pouvoir disposer d'une base de données sur les ruptures, permettant de connaître le délai de retour sur le marché de la spécialité manquante, les possibilités de substitution éventuelle, les modalités d'approvisionnement de l'alternative (rétrocession par exemple) afin de pouvoir répondre aux demandes des professionnels ou des patients.

2.2.4 Interactions de l'ARS avec le Département des Urgences sanitaires (DUS)

Si aucune ARS déclare n'avoir été sollicitée par l'ANSM dans le cadre d'une gestion de rupture, cinq ARS ont été sollicitées par le Département des Urgences Sanitaires (DUS) de la DGS dans le cadre de la gestion de ruptures de stock.

L'interaction DUS/ARS s'est illustrée lors de la gestion de la rupture de stock de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE injectable 0,5 MG/2 ML[®].

En août 2013, l'ANSM a été informée d'une rupture de stock de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE injectable 0,5 MG/2 ML[®]. Fin octobre 2013, le laboratoire TEOFARMA, titulaire et exploitant, a informé l'ANSM de la prolongation de l'indisponibilité de cette spécialité jusqu'en mars 2014 en raison de difficultés de production.

Cette spécialité est la seule autorisée et disponible en France à base de Digoxine par voie injectable indiquée dans l'insuffisance cardiaque et dans certains troubles du rythme cardiaque. Dans l'attente de l'importation d'une spécialité alternative, et afin d'assurer une gestion optimale des unités résiduelles disponibles dans les hôpitaux pour répondre aux besoins des patients, la DGS a adressé un Message Rapide d'Alerte Sanitaire (MARS)¹ en date du 18 novembre 2013 aux chefs des services de cardiologie, d'anesthésie, de réanimation, d'urgence et des pharmaciens gérants de PUI des établissements de santé, afin de leur rappeler les recommandations de l'ANSM :

- réserver, dans la mesure du possible, les stocks résiduels pour une utilisation dans des indications thérapeutiques restreintes : ralentissement de la fréquence cardiaque de certaines tachycardies, chez les patients insuffisants cardiaques pour qui le recours à d'autres agents bradycardisants n'est pas possible ;
- mettre en place un stock unique ou principal de la spécialité au sein des pharmacies hospitalières afin de réserver ces unités aux situations dans lesquelles l'administration du produit est indispensable ;

¹ Direction Générale de la Santé/Département des Urgences Sanitaires – Message d'Alerte Rapide Sanitaire : Rupture de stock de DIGOXINE NATIVELLE ADULTES 0,50 MG/2 ML solution injectable IV - 18 novembre 2013

- mettre en place une distribution qui soit compatible avec l'accessibilité au produit pour les services assurant une activité 24h/24 et 7J/7.

Il était également demandé aux établissements de signaler aux ARS les éventuelles difficultés de prise en charge des patients liées à cette rupture de stock. Ainsi, au niveau régional, l'ARS, par son lien privilégié avec les établissements de santé, était en mesure d'assurer un recensement des stocks disponibles, et le cas échéant, de permettre le transfert de stocks afin d'assurer une meilleure répartition des unités disponibles.

2.2.5 Inspection des grossistes-répartiteurs

➤ Vérification des obligations de service public

L'ANSM confie aux ARS les inspections des distributeurs en gros, y compris dans le cas de demande d'autorisation d'ouverture et notamment pour les grossistes-répartiteurs. Les suites d'inspection sont gérées par l'ANSM. Cette activité constituait l'un des axes des Orientations Nationales d'Inspection-Contrôle 2013, qui visent à mener des inspections systématiques de tous les nouveaux établissements distributeurs en gros afin de vérifier la réalité effective de leur mise en fonctionnement au regard des textes en vigueur.

Le décret du 28 septembre 2012, relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a renforcé les obligations de service public des grossistes-répartiteurs, prévues à l'article R.5124-59 : assortiment de 9/10^{ème} des présentations de spécialités effectivement commercialisées en France, satisfaction à tout moment de la consommation de la clientèle habituelle pendant au moins deux semaines, livraison dans les 24 heures de toute commande passée avant le samedi 14 heures, participation à un système d'astreinte interentreprises permettant un approvisionnement en moins de huit heures les samedis à partir de 14h, dimanches et jours fériés.

Le recueil de données montre qu'en moyenne, pour la période 2012-2014, deux à trois inspections d'établissements grossistes-répartiteurs sont réalisées par an. La quasi-totalité des PHISP répondant (9/10) déclarent effectuer la vérification des obligations de service public lors de l'inspection : détention d'un assortiment de 9/10^{ème} des présentations commercialisées (7/10), satisfaction de la consommation de la clientèle pendant 15 jours (8/10), participation à un système d'astreinte inter-entreprises (8/10) et capacité à livrer une officine en moins de 8 heures les samedis, dimanches et jours fériés (5/7). En revanche, la déclaration à l'exploitant de ruptures d'approvisionnement non encore signalées ne fait l'objet d'une vérification que dans moins d'une inspection sur deux (4/9).

Plus des deux tiers des PHISP en ARS ayant répondu à l'enquête (7/9) déclarent rencontrer des difficultés dans l'accomplissement de cette mission de contrôle du respect

des nouvelles obligations de service public des grossistes-répartiteurs. Le plus fréquemment, le contrôle du respect de ces obligations repose sur les déclarations de l'inspecté. Les éléments de preuve sont le plus souvent absents. Les PHISP ne disposent pas d'une liste à jour du nombre de spécialités commercialisées au jour de l'inspection, rendant difficile le contrôle de l'assortiment des 9/10^{ème} de la collection. De même, la vérification d'un stock correspondant à la satisfaction des besoins de la clientèle du grossiste-répartiteur pendant 15 jours est difficile en pratique. Les PHISP en ARS déplorent un manque d'outil d'inspection et sollicitent pour cela un support de l'ANSM.

➤ Contingentement et inspection des « short liners »

Les exportations massives par des opérateurs de la distribution en gros (grossistes-répartiteurs et distributeurs en gros à l'export) peuvent être à l'origine de ruptures d'approvisionnement ou de stock sur le marché national. La réglementation des prix des médicaments dans les différents Etats de l'Union Européenne favorise le développement des activités de commerce parallèle par les distributeurs en gros. En effet, les différentiels de prix entre les différents Etats sont tels que les distributeurs en gros ont intérêt à s'approvisionner dans des pays tels que la France, la Grèce ou le Portugal et à revendre en Grande-Bretagne, Allemagne ou Pays-Bas.

Cette situation a conduit les principaux exploitants implantés en France à mettre en place, à partir de 1996, des mesures de contingentement de certains médicaments visant à limiter l'approvisionnement des grossistes répartiteurs à leurs besoins pour fournir le marché national. La répartition de l'allocation globale, ou contingentement, destinée au marché national entre les grossistes-répartiteurs, est réalisée sur la base des parts de marché de chacun établies en référence aux données GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) qui correspondent au nombre d'unités vendues par les grossistes-répartiteurs aux clients officinaux et hospitaliers. Ces mesures visent, notamment, des médicaments relativement récents dont les substances actives n'appartiennent pas à un groupe générique. Dans le même temps, les exploitants ont réduit de façon drastique leurs ventes aux distributeurs en gros à l'export. A l'issue de longues procédures contentieuses engagées par des distributeurs, ces pratiques ont été entérinées par l'Autorité de la Concurrence qui a considéré que, dans la mesure où les prix sont administrés, les exploitants pouvaient :

- lutter contre les exportations parallèles en refusant de livrer des exportateurs qui n'avaient pas d'activité sur le territoire national ;
- mettre en place un système d'allocation par grossiste-répartiteur à condition de maintenir de réelle possibilité de concurrence, notamment en permettant des ajustements rapides des quotas en fonction des variations de parts de marché, en attribuant une

allocation minimale aux « nouveaux entrants » et en informant tous les grossistes sur les modalités de mise en œuvre du système d'allocation¹.

Parallèlement à la mise en place de ce dispositif, de nouveaux grossistes-répartiteurs, dits « short-liners » ont ouvert des établissements pharmaceutiques. Ces derniers ont en commun de ne proposer à la vente qu'un panel réduit de médicaments et de concentrer leurs activités sur les spécialités faisant l'objet d'un contingentement. Dans la mesure où certains établissements semblent utiliser le statut de grossistes-répartiteurs aux seules fins d'être approvisionnés en médicaments contingentés en bénéficiant de l'allocation réservée aux « nouveaux entrants » pour les exporter, et compte tenu du risque de ruptures d'approvisionnement sur le marché national que de telles pratiques sont susceptibles d'entraîner, des inspections ciblées ont été diligentées sur :

- le respect des obligations de service public des grossistes-répartiteurs définies à l'article R. 5124-59 du CSP ;
- la part relative de l'activité d'exportation de ces opérateurs.

Le recueil de données auprès des ARS montre que si l'établissement est concerné par une activité d'exportation soit directe ou via un distributeur en gros à l'export, les PHISP en ARS procèdent à l'investigation de cette activité (8/9). Toutefois, les PHISP expriment des difficultés, notamment séparer, dans certains cas, l'activité de répartition de celle d'exportation.

Concernant l'inspection des « short-liners », cette activité peut être illustrée par l'inspection de l'ARS du Centre, à laquelle j'ai participé lors de mon stage découverte en ARS en novembre 2013. Celle-ci a conduit à la suspension d'autorisation d'ouverture de l'établissement par l'ANSM en juin 2014. En effet, l'inspection menée a permis de mettre en évidence que ce grossiste-répartiteur ne remplissait pas ses obligations de service public : détention d'une collection restreinte de spécialités (moins de 3000) ; profondeur de stock insuffisante ; incapacité technique de livrer l'ensemble des officines du territoire de répartition dans un délai de 24 heures ; absence de spécialités en stock nécessaires aux astreintes, notamment des stupéfiants ; vente exclusive destinée à l'export ; absence de client officinal.

A l'ANSM, l'implication du PHISP dans la gestion des ruptures est bien établie. Toutefois, les moyens humains consacrés à cette activité mériteraient d'être renforcés.

Au niveau régional, le PHISP est présent principalement dans le champ de l'inspection des distributeurs en gros. Dans un troisième chapitre, nous étudierons quelles sont les perspectives d'évolution du dispositif de prévention et de gestion des ruptures et comment le PHISP peut s'y intégrer.

¹ Autorité de la concurrence : décision 07-D-22 du 5 juillet 2007 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur de la distribution des produits pharmaceutiques

3 PERSPECTIVES D'EVOLUTION DU DISPOSITIF DE PREVENTION ET DE GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS - PRECONISATIONS POUR LE PHISP

Ce troisième chapitre vise à proposer quelques préconisations pour le PHISP visant à renforcer son implication dans le cadre de l'évolution du dispositif de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments.

3.1 Le projet de loi de santé publique : un vecteur d'amélioration du dispositif - des outils pour le PHISP

En parallèle des travaux menés sur le sujet au niveau européen, des mesures seront portées dans le cadre de la prochaine loi de santé publique¹, dont les axes principaux ont été présentés le 19 juin 2014 pour prévenir les risques de ruptures et gérer les situations de ruptures effectives.

3.1.1 Comité de pilotage « approvisionnement en médicaments à usage humain »

Un comité de suivi du décret du 28 septembre 2012, dénommé « approvisionnement en médicaments à usage humain » se réunit trimestriellement, afin de faire un bilan de l'évolution des ruptures de médicaments et de l'impact de la mise en œuvre de ce décret. Ce groupe de travail réunit la DGS, DSS, la DGCCRF), l'ANSM, le CNOP, les opérateurs de la chaîne pharmaceutique [Les Entreprises du Médicament (LEEM), Générique Même Médicament (GEMME), les syndicats de distributeurs en gros, de grossistes-répartiteurs, de pharmaciens d'officine et de pharmaciens hospitaliers et les représentants d'associations de patients (TRT5)]. Nous pouvons nous interroger sur l'absence de

¹ <http://www.sante.gouv.fr/marisol-touraine-presente-les-orientations-de-la-loi-de-sante.html>

représentant des ARS alors qu'elles font partie des acteurs identifiés dans le décret du 28 septembre 2012.

Lors du comité du 19 mars 2014, l'ANSM a présenté un point sur les travaux menés au niveau européen pour lutter contre les ruptures de médicaments autorisés en procédure centralisée. En effet, l'EMA travaille uniquement sur les ruptures concernant les médicaments bénéficiant d'une AMM centralisée. La réflexion s'organise autour de trois axes :

- les critères permettant d'identifier les médicaments dits « critiques » ;
- l'organisation de la chaîne de décision du niveau national à l'échelon européen ;
- la communication des ruptures et des rappels de médicaments.

Le CNOP a présenté un point sur l'état d'avancement de l'expérimentation du DP-rupture. Cet aspect sera abordé dans le point 3.2.2. Enfin, la DGS a présenté un point d'avancement sur les mesures législatives envisagées dans le cadre du projet de loi de santé publique.

La dernière réunion de ce comité s'est tenue à la DGS en juin 2014.

3.1.2 Mesures envisagées pour les exploitants et les titulaires d'AMM

➤ Définir la notion de médicament d'intérêt thérapeutique majeur

Nous avons vu que l'information transmise par les exploitants à l'ANSM et à l'ARS concernait l'ensemble des ruptures de médicaments. De même, le dispositif de signalement des ruptures par les officines et les PUI, DP-ruptures, mis en place par le CNOP, permet la notification des ruptures d'approvisionnement pour l'ensemble des spécialités. Afin de rendre le dispositif plus efficient, il paraît opportun de se focaliser principalement sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire conduisant à une perte de chance pour le patient en cas de défaut d'approvisionnement.

Il est ainsi envisagé d'introduire dans la loi la notion de médicament d'intérêt thérapeutique majeur. Celui-ci sera défini sur la base de critères, qui restent à définir, notamment par l'ANSM, en collaboration avec la DGS. Les critères retenus et fixés par décret pourraient être les suivants :

- médicament sans alternative thérapeutique,
- médicament essentiel pour la santé publique,
- principe actif rare ou produit sur un site de production mondial unique,
- part de marché du médicament supérieur à 90 %.

L'autre alternative pourrait consister à définir une liste de spécialités d'intérêt thérapeutique majeur définie par l'ANSM. Toutefois, il semble difficile d'établir une liste exhaustive qui puisse être maintenue à jour. La définition de critères auxquels un médicament d'intérêt thérapeutique majeur doit répondre, semble plus adaptée.

➤ Mise en place de plans de gestion de pénurie

L'obligation d'approvisionnement approprié et continu du marché par les exploitants est aujourd'hui prévue à l'article R. 5124-48-1 du CSP. Le projet de loi de santé publique prévoit d'introduire cette obligation au niveau législatif et de l'assortir de la mise en place de plans de gestion de pénuries. Afin de prévenir et de pallier toute difficulté d'approvisionnement, les titulaires d'AMM ou les exploitants devront mettre en place des plans de gestion pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur répondant aux critères définis précédemment. Il s'agit pour l'industriel d'identifier préalablement les risques liés à la fabrication et à la distribution de sa spécialité et de mettre en place les mesures appropriées afin de prévenir toute rupture.

Les mesures suivantes pourraient être reprises dans un plan de gestion de pénurie : site alternatif de production de matière première si principe actif rare, analyse de risque du processus de fabrication avec identification des points faibles et mise en place d'actions préventives, identification des défauts qualité les plus fréquents des matières premières ou des produits finis, constitution de stocks de sécurité, maintien d'un volume de production suffisant, restriction de l'exportation, identification d'alternative si arrêt de commercialisation...

La loi devra introduire un délai suffisant pour permettre la mise en place des plans de gestion de pénurie par les exploitants et titulaires d'AMM.

➤ Renforcement du rôle des industriels en situation de rupture

Nous avons vu que l'ANSM assurait, en collaboration avec l'industriel, la gestion de la rupture : analyse du risque patient et mise en œuvre d'un plan de gestion de rupture comprenant une ou plusieurs solutions alternatives. Dans le cadre du plan de gestion de pénurie, l'industriel devra introduire les mesures alternatives qu'il préconise en cas de situation de rupture et améliorer l'information des professionnels de santé et des patients. A réception des plans de gestion de pénurie, le PHISP en charge des ruptures à l'ANSM pourra évaluer les mesures alternatives proposées par l'industriel et déterminer, en amont, la ou les solution(s) les plus adaptée(s). La réponse aux situations de crise pourra ainsi être anticipée.

3.1.3 Mesures envisagées pour la distribution

➤ Interdiction de l'exportation de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en cas de rupture ou risque de rupture

Les inspections de distributeurs en gros ont montré que les exportations massives de médicaments au détriment de l'approvisionnement national peut conduire à des ruptures

ou des tensions sur le marché. Il pourrait être introduit, dans le projet de loi, d'interdire aux grossistes-répartiteurs ou aux distributeurs en gros à l'export d'exporter les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur qui seraient en situation de rupture ou à risque de rupture.

Toutefois, il faut noter que si l'autorité de la concurrence a admis le principe de l'interdiction de l'exportation, cette mesure doit être proportionnée et ne concerner qu'un nombre limité de médicaments, bien identifiés, qui sont en situation de rupture et que cette liste soit régulièrement actualisée.

Le contrôle de l'incidence de l'activité d'exportation d'un établissement grossiste-répartiteur par le PHISP repose aujourd'hui sur la mise en évidence de commandes non honorées d'officine et de la mise en évidence, pendant la même période, d'exportation massive. L'introduction de l'interdiction d'exportation d'une spécialité mentionnée comme en rupture de stock sur le site de l'ANSM constituera un outil précieux pour le PHISP permettant une mise en évidence de manquement plus aisée.

➤ Déclaration des données de vente à l'export des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

L'article 45 de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité du médicament et des produits de santé prévoit la détermination d'une liste de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et une transmission aux fabricants par les grossistes-répartiteurs des volumes exportés. Lors d'inspection sur site, la consultation de ces données par le PHISP constituera un outil complémentaire pour apprécier l'incidence de l'exportation sur l'approvisionnement national.

3.1.4 Mesures envisagées au niveau de la dispensation

➤ Mise en place d'une rétrocession automatique

Le projet prévoit la mise en place d'une rétrocession automatique par les PUI pour les médicaments en rupture ou en risque de rupture mentionnés sur la liste figurant sur le site Internet de l'ANSM. Cette mesure ne correspond pas à une rétrocession systématique des médicaments en rupture. La décision de rétrocession se fera, comme actuellement, au cas par cas par l'ANSM.

➤ Possibilité de dispenser des médicaments importés par les officines

Il s'agit d'envisager la possibilité pour les officines de dispenser une alternative thérapeutique pour pallier une rupture après accord de l'ANSM, afin de permettre une meilleure accessibilité du traitement pour les patients. Le PHISP en ARS pourrait alors avoir un rôle d'accompagnement des officinaux.

3.2 Renforcement de l'implication des PHISP en ARS : pistes de réflexion

3.2.1 Intégration des PHISP en ARS dans les groupes de pilotage

Aucun représentant des ARS ne participe au groupe de suivi du décret du 28 septembre 2012, alors les ARS sont identifiées dans le circuit de signalement des ruptures d'approvisionnement. Il semble important qu'un ou plusieurs représentants des PHISP en ARS puissent participer à ce groupe.

En amont, une réflexion devra être menée avec un groupe pilote de PHISP d'ARS afin de définir une position commune sur le rôle qu'ils entendent jouer dans le nouveau dispositif de prévention et de gestion des ruptures de stock : réception de signaux du terrain, remontée d'information vers le DUS ou l'ANSM, collaboration plus active à la gestion des ruptures de stock : recueil d'informations sur le terrain, stocks disponibles, accompagnement des messages à destination des professionnels de santé, repérage des établissements à inspecter par l'ANSM et collaboration ARS/ANSM.

3.2.2 Le DP-rupture : un outil de veille et d'alerte pour le PHISP

Le recueil de données auprès des PHISP en ARS a montré que l'ensemble des ARS étaient destinataires des relevés trimestriels des exploitants. Ces relevés sont établis selon les modèles disponibles sur le site Internet de l'ANSM et reprennent le relevé des approvisionnements d'urgence et de ruptures de médicaments indispensables signalées ou non à l'ANSM. En pratique, ces données ne sont pas exploitées. Elles font le plus souvent l'objet d'un simple archivage.

Le dispositif DP-rupture mis en place par le CNOP, actuellement dans sa phase pilote prolongée de quelques mois, va entrer dans une phase de montée en charge au cours du 2nd semestre 2014. Plusieurs dizaines d'exploitants et plusieurs milliers d'officines seront raccordés, notamment par le développement en mode intégré des logiciels de gestion d'officine. Des groupes de travail sont menés en parallèle avec les grossistes-répartiteurs. Le développement du DP-rupture a été précédé d'une phase de concertation, début 2013, de l'ensemble des parties prenantes pour élaborer une solution de diffusion d'informations sur les ruptures d'approvisionnement capable de répondre aux différentes attentes.

Concernant les ruptures anticipées, le dispositif permettra :

- l'information de l'ANSM d'un risque de rupture anticipée ;
- la communication des délais de rétablissement des stocks ;

- la diffusion des informations de gestion de la rupture aux pharmaciens via la plateforme DP-ruptures ;
- la réalisation du bilan trimestriel des déclarations et actions mises en place pour gérer la rupture puis transmission du bilan trimestriel à l'ANSM.

Concernant les ruptures constatées, le dispositif permettra :

- la transmission instantanée de la déclaration d'approvisionnement au laboratoire exploitant ;
- l'information systématique de l'ARS à chaque nouvelle déclaration ;
- la consolidation des déclarations pour la réalisation du bilan trimestriel des déclarations et actions mises en place pour gérer la rupture.

S'agissant de la transmission d'information aux ARS et à l'ANSM, le DP-Rupture permet un paramétrage des notifications de ruptures. Le PHISP en ARS pourrait ainsi n'être destinataire que des notifications relatives à des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire répondant aux critères tels que définis dans le projet de loi de santé publique. Il pourrait alors jouer pleinement son rôle de veille suite à des signaux de difficultés d'approvisionnement, afin d'alerter de façon précoce le DUS ou l'ANSM. Grâce à sa proximité avec les acteurs de terrain, le PHISP en ARS pourra recueillir auprès des pharmaciens officinaux, hospitaliers ou grossistes-répartiteurs des informations complémentaires qui pourront être utiles pour la gestion de la rupture d'approvisionnement : réalité de la rupture, nombre d'acteurs impactés par la rupture, stocks disponibles.

En revanche, il paraît essentiel que la notification des ruptures soit circonscrite aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et non à l'ensemble des médicaments afin que le PHISP en ARS ne soit pas destinataire d'un grand nombre d'informations inexploitable.

3.3 Mise à disposition des PHISP en ARS d'outils d'inspection des grossistes-répartiteurs

Les obligations de service public des grossistes-répartiteurs font l'objet d'un contrôle lors des inspections par les PHISP en ARS. Toutefois, ce contrôle repose, le plus souvent, sur les déclarations de l'inspecté. C'est pourquoi plusieurs ARS font part de cette difficulté et déplorent l'absence d'outils mis à disposition. Ils visent à faciliter la vérification du respect des obligations de service public par les établissements pharmaceutiques grossistes-répartiteurs. Les différents outils ont été présentés par deux représentants de la Direction de l'inspection de l'ANSM lors du stage statutaire le 14 mai 2013 à l'occasion d'un retour d'expérience consacré au contrôle du respect des obligations de service public dans le

cadre de la lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Ces outils seront à intégrer dans la procédure d'instruction technique et d'inspection de fonctionnement des établissements de distribution en gros.

3.3.1 Collection détenue

Un grossiste-répartiteur doit disposer et proposer d'une manière effective et suffisante d'un assortiment de médicaments comportant au moins les 9/10^{ème} des présentations de spécialités effectivement commercialisées en France, à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales, des médicaments homéopathiques et des spécialités génériques (R.5124-59).

Sur la base des données transmises par les exploitants de spécialités pharmaceutiques à l'ANSM, le nombre total de présentations commercialisées en mai 2013 lors de la présentation effectuée aux PHISP lors du stage statutaire peut être évalué à 6 800, ce qui signifie qu'au moins 6 100 présentations doivent être détenues par l'entreprise. L'établissement devra être en mesure de fournir la spécialité de référence et au moins une spécialité générique.

L'ANSM pourrait mettre à disposition des PHISP en ARS via le PEPS, par exemple, une mise à jour régulière (semestrielle) du nombre de spécialités disponibles sur le marché français. Il serait ainsi plus aisé sur le terrain de vérifier si l'établissement inspecté détient effectivement une collection suffisante de références.

3.3.2 Etat des stocks

Selon les dispositions de l'article R. 5124-59 du CSP, l'établissement exerçant une activité de grossiste-répartiteur doit être en mesure de satisfaire, à tout moment, la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines.

Le nombre moyen de jours de stock est, le plus souvent, déclaratif et est évalué par l'établissement en fonction de la consommation antérieure des clients officinaux et non au vu de la consommation moyenne des officines sur le territoire national (à rapporter au nombre de clients effectifs de l'établissement). Pourtant le nombre de jours de stock devrait être évalué en fonction du nombre d'unités vendues par l'exploitant rapporté au nombre d'officines clientes.

Sur la base des chiffres de vente des exploitants, le nombre moyen de boîtes vendues par officine pendant 15 jours pourraient être évaluées par l'ANSM pour quelques spécialités clés, en veillant à ne pas y inclure de spécialités contingentées. Ces données pourraient être ainsi communiquées aux ARS et être utilisées par les PHISP lors d'inspection des grossistes-répartiteurs, afin d'évaluer si le stock détenu correspond effectivement aux besoins de la clientèle pour une période de 15 jours.

3.3.3 Participation à un système d'astreinte et territoire de répartition

Les établissements grossistes-répartiteurs sont tenus de participer au système régional d'astreinte interentreprises pour les samedis à partir de 14h ainsi que les dimanches et jours fériés. Les nouvelles dispositions de l'article R.5124-59 du CSP introduites par l'Article 5 du décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 prévoient désormais la participation à un système d'astreinte interentreprises, comprenant une livraison des médicaments au lieu d'une mise à disposition dans un délai maximal de huit heures et que le territoire déclaré doit être compatible avec les obligations de service public des grossistes répartiteurs. Par ailleurs, la modification du territoire de répartition du grossiste répartiteur devient un élément à caractère substantiel soumis à autorisation du Directeur Général de l'ANSM. Il convient donc, lors d'inspection sur site, de s'assurer que l'établissement a mis en place un dispositif de livraison (astreinte, cahier des charges avec un transporteur...) permettant un approvisionnement en moins de huit heures dans le territoire de répartition déclaré.

3.3.4 Investigation de l'activité d'exportation

Lors de l'investigation de l'activité d'exportation d'un grossiste-répartiteur, que l'exportation soit faite directement par l'établissement, ou indirectement via un distributeur en gros à l'exportation, la part de l'activité d'exportation par rapport à l'activité de distribution sur le territoire national peut être appréciée en comparant les chiffres d'affaires ventes sur le territoire national versus ventes à l'export. Par ailleurs, l'examen de la liste des clients (officinaux, autres distributeurs en gros) est un bon indicateur de l'activité de l'établissement.

Pour mesurer l'incidence de l'export sur l'approvisionnement national, il convient de cibler des spécialités soumises à contingentement par les exploitants. Un lien de causalité avec des ruptures relevées (vente à des officines non honorées) pourra être recherché au regard de volumes de ventes importants à l'export. Un suivi des entrées-sorties de quelques spécialités pourra mettre en évidence, le cas échéant, une rupture d'approvisionnement de clients officinaux au profit de clients à l'export.

Afin de faciliter la tâche du PHISP en ARS dans ses investigations, l'ANSM pourrait mettre à disposition une liste de spécialités à contrôler en priorité, en retenant les critères suivants : spécialités contingentées, indiquées dans des pathologies graves pour lesquelles des ventes à l'export sont importantes.

Exemples : AZILECT[®] ; SIFROL[®] (maladie de Parkinson) ; FASLODEX[®] (Cancer) ; VIRAMUNE[®] (Antirétroviraux) ; COPAXONE[®] (Sclérose en plaques) ; ENBREL[®],

HUMIRA® (Polyarthrite rhumatoïde) ; LYRICA®, TEGRETOL® (Epilepsie), PROGRAF®, REBIF® (Transplantation)

Plus largement, l'ANSM pourrait mettre à la disposition des PHISP en ARS la liste des spécialités contingentées par les exploitants. Cette liste devra être tenue à jour de façon régulière. A noter que la liste des spécialités contingentées mises à disposition par l'ANSM à la demande des ARS date de mars 2011.

➤ Cas particulier des établissements « short liners »

Ces établissements « short-liners » ont en commun de ne proposer à la vente qu'une collection réduite de spécialités et de concentrer leurs activités sur les spécialités faisant l'objet d'un contingentement. Compte tenu du risque de ruptures d'approvisionnement sur le marché national que de telles pratiques sont susceptibles d'entraîner, il convient lors des inspections de ces établissements de vérifier, outre la part relative de l'activité d'exportation de ces opérateurs, le respect effectif des obligations de services public (OSP) des grossistes-répartiteurs et tout particulièrement la collection de spécialités détenues. Si elle doit couvrir 9/10^{ème} des spécialités commercialisées, il convient de vérifier qu'elle ne soit pas limitée qu'à une seule boîte de chaque spécialité, à l'exception des spécialités destinées à l'export et que le stock permet bien de satisfaire les besoins de la clientèle officinale pour une période de 15 jours.

Par ailleurs, l'article R.5124-12 du CSP prévoit que « si, dans un délai d'un an qui suit la notification de l'autorisation d'ouverture, l'établissement n'a pas mis en œuvre l'activité autorisée, cette autorisation devient caduque ». Certains établissements s'appuient sur cette disposition pour ne se livrer exclusivement qu'à une activité de distributeur à l'export pendant leur première année d'activité, notamment de spécialités faisant l'objet de contingentement, en bénéficiant ainsi de l'allocation « nouvel entrant » accordée par les exploitants. A l'issue de cette première année, certains « short liners » ferment leurs établissements et sollicitent parfois une nouvelle autorisation d'ouverture sur un autre site. S'agissant de l'activité de grossiste-répartiteur, il conviendrait que les activités de distribution aux clients officinaux et de distribution à l'export ne puissent débiter que de façon concomitante. Une réflexion pourrait être menée afin de modifier les dispositions réglementaires opposables.

L'implication du PHISP peut donc être renforcée en participant plus activement aux réflexions menées pour faire évoluer le dispositif de prévention et de gestion des ruptures, en disposant d'un système pertinent d'alerte et d'outils pratiques d'inspection des opérateurs de la distribution en gros.

Conclusion

Les ruptures de stocks ou « ruptures fabricants » et les ruptures affectant la chaîne d'approvisionnement se multiplient depuis les années 2000. Elles posent de sérieux problèmes aux patients, aux personnels soignants et aux pharmaciens. La non-disponibilité de spécialités essentielles remet en cause les traitements et donc la sécurité des patients en l'absence d'alternative. Les causes sont multiples : pénurie de matières premières, problème de qualité lors de la fabrication des médicaments, augmentation de la demande, pression grandissante sur les coûts, difficultés de distribution... Pour lutter contre les ruptures, la France s'est dotée d'un outil réglementaire en septembre 2012.

Le travail conduit dans ce mémoire a permis de dresser un bilan de ce dispositif de prévention des ruptures et d'envisager les domaines d'intervention du PHISP tant à l'ANSM que dans les ARS. Le PHISP a un rôle clé au sein de l'ANSM, notamment par la recherche d'alternatives thérapeutiques. Au niveau régional, son implication est souvent limitée au champ de l'inspection des distributeurs en gros ; son rôle d'alerte et d'accompagnement des professionnels de santé reste à développer, même si des initiatives existent.

Toutefois, il convient de rester prudent sur le bilan dressé. En effet, ce travail présente des limites ; les réponses obtenues ne permettent pas d'établir une cartographie exhaustive de l'implication du PHISP dans l'ensemble des régions. Cette étude pourrait être utilement complétée par une enquête auprès des professionnels de santé et des patients afin de mieux cerner leurs attentes vis à vis des autorités sanitaires.

De façon globale, le dispositif mis en place en 2012 reste perfectible. Les dispositions envisagées dans la future loi de santé publique devraient pouvoir rendre plus efficace ce dispositif, en impliquant de façon plus importante les industriels, notamment par la mise en place des plans de gestion de pénurie. En parallèle, la généralisation du DP-ruptures, développé par le CNOP, devrait permettre au PHISP de disposer d'un nouvel outil permettant de recevoir des informations pertinentes sur les ruptures de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et de jouer pleinement son rôle d'acteur de santé publique. D'une façon plus générale, la prévention du problème des ruptures ne pourra s'envisager sans une action commune et concertée des autorités compétentes des pays de l'UE. Face à la délocalisation massive des sites de production de matières premières pharmaceutiques dans les Pays Tiers, une réflexion devra notamment être menée sur la mise en place de mesures incitatives à l'installation dans l'Union de sites alternatifs de fabrication de principes actifs d'intérêt thérapeutique majeur.

Bibliographie

Textes législatifs et réglementaires

➤ Directives européennes

1. Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés

➤ Loi

2. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

➤ Ordonnance

3. Ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements

➤ Règlement

4. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

5. Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières

➤ Articles du Code de la Santé Publique

6. L.5124-6 relatif à l'information de l'ANSM suite à la suspension ou l'arrêt de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique

7. L.5423-8 relatif à la possibilité de sanctionner financièrement un exploitant n'informant pas immédiatement l'ANSM d'une suspension ou un arrêt de commercialisation

8. R. 5124-36 8° relatif aux missions du pharmacien responsable

9. R. 5124-48 relatif aux conditions de transport et de livraison des médicaments
10. R.5124-48-1 relatif à l'approvisionnement approprié et continu des médicaments
11. R. 5124- 49-1 relatif aux ruptures d'approvisionnement
12. R.5124-59 relatif aux obligations de service public des grossistes-répartiteurs
13. R.5124-59-1 relatif au signalement par les grossistes-répartiteurs des ruptures de médicaments non encore signalées par l'exploitant
14. R.5125-46-1 relatif au signalement par les officines des ruptures de médicaments non encore signalées par l'exploitant
15. R.5126-7-1 relatif au signalement par les PUI des ruptures de médicaments non encore signalées par l'exploitant

➤ **Décisions :**

16. DECISION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'ANSM du 20 février 2014 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain et modifiant l'arrêté du 30 juin 2000

➤ **Avis :**

17. AUTORITE DE LA CONCURENCE. Avis n° 12-A-18 du 20 juillet 2012 portant sur un projet de décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

➤ **Message :**

18. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE/DEPARTEMENT DES URGENCES SANITAIRES – Message d'Alerte Rapide Sanitaire : Rupture de stock de DIGOXINE NATIVELLE ADULTES 0,50 MG/2 ML[®] solution injectable IV - 18 novembre 2013

Rapports :

19. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE – Rapport d'activité 2012. Page 107

20. ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, 2013 : « Médicaments, ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement. Une problématique polymorphe, diversité d'origine,

solutions plurielles » 24 avril 2013

21. CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS, 2012 : « Ruptures d'approvisionnement : analyse et réflexion de l'Ordre National des Pharmaciens » Octobre 2012

22. CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS. Le dossier pharmaceutique – Rapport d'activité 2013

23. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013 : « Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages » Octobre 2013

24. EUROPEAN MEDECINES AGENCY, 2012 : « Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems », 22 novembre 2012

25. EUROPEAN MEDECINES AGENCY, 2012 : « Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems - Implementation plan 2012-2015 », 23 novembre 2012

Articles et revues :

26. HECKETSWEILER C. ; SANTI P. ; LE MONDE SCIENCES ET TECHNOLOGIES, 25 novembre 2013 : Médicaments : Epidémie de pénurie

27. LA REVUE DU PRATICIEN. Rupture de stock des médicaments : danger 8 juin 2012 <http://www.larevuedupraticien.fr/article-web/ruptures-de-stock-des-medicaments-danger>

28. REVUE PRESCRIRE, janvier 2014 : Approvisionnements en médicaments : rupture préoccupante. 34 (363) : 15-16.

29. MONIN C. APM INTERNATIONAL Une rupture de stock de l'antisyphilitique Extencilline® inquiète les professionnels de santé

30. HOSPIMEDIA : Les industriels proposent la création de plans de gestion des pénuries de médicaments. 21 mai 2014

31. MARMOUYET F. LA CROIX. 17 décembre 2013 : Les pénuries de médicaments inquiètent les professionnels de santé.

Sites Internet :

Site de l'ANSM :

32. <http://www.http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments>

33. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/EXTENCILLINE-600-000-UI-poudre-et-solvant-pour-suspension-injectable-IM-Rupture-de-stock>

34. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/Guide-a-destination-des-exploitants-pour-l-elaboration-des-bilans-trimestriels-a-transmettre-a-l-ANSM-dans-le-cadre-du-decret-n-2012-1096-du-28-septembre-2012-relatif-a-l-approvisionnement-en-medicaments-a-usage-humain>

35. Question-Réponse. Ruptures d'approvisionnement : nouvelles responsabilités des exploitants et des grossistes-répartiteurs. Novembre 2012

Site du Ministère de la Santé :

36. Rupture d'approvisionnement d'un médicament : <http://www.medicaments.gouv.fr>

37. <http://www.sante.gouv.fr/marisol-touraine-presente-les-orientations-de-la-loi-de-sante.html>

Site des autorités sanitaires britanniques (MHRA) :

38. <http://www.mhra.gov.uk/home/grops/coms-ic/documents/publication/con1527868.pdf>

Site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) :

39. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000376.jsp&mid=WC0b01ac05807477a6#section1

LISTES DES ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DE DONNEES ADRESSEE AUX ARS

ANNEXE 2 : REPARTITION PAR CLASSE ATC DES RUPTURES DE STOCKS OU RISQUES DE RUPTURES (ANSM – 2012)

ANNEXE 3 : REPARTITION PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE DU DP-RUPTURES (26 AOUT 2013 – 15 OCTOBRE 2013)

ANNEXE 4 : FICHE DE DECLARATION A L'ANSM DES RUPTURES OU RISQUE DE RUPTURES DE STOCK

ANNEXE 5 : SYNTHESE DU RECUEIL DE DONNEES AUPRES DES PHISP EN ARS

ANNEXE 6 : LISTE DES PERSONNES ET STRUCTURES INTERROGEES PAR ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS SUR PLACE OU PAR TELEPHONE



EHESP

ANNEXE 1 – FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

Stéphane LUCAS

Pharmacien inspecteur de santé publique
stagiaire
2013-2014

Fiche de recueil de données à l'attention des pharmaciens inspecteurs de santé publique (PHISP) des Agences Régionales de Santé

Actuellement Pharmacien Inspecteur de Santé Publique stagiaire à l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), je réalise un mémoire relatif aux ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments. Je m'intéresse plus particulièrement au rôle du PHISP dans la prévention et la gestion de ce problème majeur de santé publique.

Depuis 2006, les professionnels de la santé constatent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) constate également une augmentation du nombre de médicaments en rupture de stock, conduisant parfois à des situations hautement problématiques pour les professionnels de santé et les patients.

Le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain vise à renforcer les obligations pesant sur tous les acteurs de la chaîne du médicament et des produits de santé : les exploitants, les distributeurs en gros, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Cette fiche de recueil a pour objectif de recueillir des données quantitatives et qualitatives concernant l'activité des ARS relative à la prévention et la gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments.

Je vous remercie par avance de votre collaboration et vous prie de bien vouloir me faire parvenir vos réponses **avant le lundi 12 mai** :

soit par courriel à stephane.lucas@eleve.ehesp.fr

[ou à l'adresse suivante : Stéphane LUCAS – Filière PHISP](#)

[Avenue du Professeur Léon Bernard](#)

[CS 74312 – 35043 Rennes cedex.](#)

Vous exercez au sein de l'ARS de :

1. Déclaration des ruptures d'approvisionnement à l'ARS :

1.1 Au sein de votre ARS, un service est-il identifié pour la réception des déclarations et la gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments ?

Oui

Non

Si oui, précisez :

Le nom du service :

Ses coordonnées :

1.2 Les PHISP sont-ils systématiquement impliqués en cas de rupture d'approvisionnement de médicaments ?

Oui

Non

1.3 Le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain prévoit que les pharmaciens d'officine, les pharmaciens gérant de pharmacie à usage intérieur et les pharmaciens responsables ou délégués des établissements grossistes-répartiteurs informent l'ARS de tout recours aux centres d'appel d'urgence mis en place par les établissements pharmaceutiques exploitants.

(R.5124-49-1 III)

Dans votre région, avez vous été destinataire de ces déclarations ?

Oui

Non

1.3.1 Si oui, combien déclarations avez vous reçues au cours de la période 2012-2014 ?

Années	Nombre de déclarations reçues	Nom des spécialités concernées
2012		
2013		
2014		

1.3.2 Quelle est par ordre croissant la nature des déclarants ?

Déclarants	Numérotation croissante (1 à ...)
Officine	
Pharmacie à usage intérieur	
Grossiste-répartiteur	
Autres (Précisez)	

1.3.3 Des suites sont-elles données à ces déclarations ?

Oui

Non

Si oui, de quel type ?

Suites données	
Enregistrement et suivi	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Enquête	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Remontée d'information	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autres (Précisez)	

1.4 Le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain prévoit que les établissements pharmaceutiques exploitants informent de manière trimestrielle l'ARS des approvisionnements d'urgence en mentionnant les destinataires et les quantités fournies. (R.5124-49-1 III).

Dans votre région, avez vous été destinataire de ces déclarations ?

Oui

Non

1.4.1 Si oui, combien déclarations avez vous reçues au cours de la période 2012-2014 ?

Années	Nombre de déclarations reçues	Nom des spécialités concernées
2012		
2013		
2014		

1.4.2 Des suites sont-elles données à ces déclarations ?

Oui

Non

Si oui, de quel type ?

Suites données	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Enregistrement et suivi	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Enquête	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Remontée d'information	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres (Précisez)		

1.5 Au total, combien de ruptures d'approvisionnement (déclarées ou non) avez vous identifiées dans votre région au cours de la période 2012 – 2014 ?

Années	Nombre de ruptures d'approvisionnement	Nom des spécialités concernées
2012		
2013		
2014		

1.6 Dans votre région, considérez-vous que les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont :

Un problème majeur

Un problème mineur

Pas un problème

2. Demande d'information auprès de l'ARS :

2.1 Etes vous sollicités par les professionnels de santé pour des demandes d'information concernant les ruptures de stocks et/ou d'approvisionnement de médicaments ?

Oui

Non

2.1.1 Si oui, quel est par ordre croissant la nature des requérants ?

Professionnels de santé	Numérotation croissante (1 à)
Médecins hospitaliers	
Médecins libéraux	
Pharmaciens hospitaliers	
Pharmaciens d'officine	
Autres professionnels de santé	

2.1.2 A quelle fréquence êtes vous sollicité par les professionnels de santé ?

moins d'une fois par mois

1 à 2 fois par mois

plus de 2 fois par mois

2.1.3 Quelle est la nature des demandes des professionnels de santé ?

Nature des demandes des professionnels de santé	
Disponibilité ou non des spécialités	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Disponibilité ou non d'alternatives thérapeutiques	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Conditions de prescription/délivrance (rétrocession...)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autre (Précisez)	

2.2 Etes vous sollicité par les patients concernant les ruptures de stocks et/ou d'approvisionnement de médicaments ?

Oui

Non

2.2.1 A quelle fréquence êtes vous sollicité par les patients ?

moins d'une fois par mois

1 à 2 fois par mois

plus de 2 fois par mois

2.2.2 Quelle est la nature des demandes des patients ?

Nature des demandes des patients	
Disponibilité ou non des spécialités	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Disponibilité ou non d'alternatives thérapeutiques	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Conditions de délivrance (rétrocession...)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autre (Précisez)	

2.3 Avez vous été sollicité par l'ANSM pour un recueil d'information dans le cadre de l'anticipation ou la gestion d'une rupture de stock de médicament ?

Oui

Non

2.3.1 Quelle était la nature de la demande de l'ANSM ?

Nature des demandes de l'ANSM	
Suivi des stocks disponibles	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Suivi de la mise à disposition d'alternatives thérapeutiques	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autre (Précisez)	

3. Transmission d'information par l'ARS :

3.1 L'ARS a-t-elle déjà transmis aux professionnels de santé des informations relatives à des ruptures de stocks ou d'approvisionnement de médicaments (mailing) ?

Oui

Non

3.2 L'ARS a-t-elle déjà mis à disposition aux patients des informations relatives à des ruptures de stocks ou d'approvisionnement de médicaments (site Internet de l'ARS) ?

Oui

Non

4. Pratiques d'inspection des grossistes-répartiteurs :

4.1 Combien avez-vous réalisé d'inspection d'établissement grossistes-répartiteurs au cours des années 2012 à 2014 ?

Années	Nombre d'inspections réalisées
2012	
2013	
2014	

4.2 Le décret du 28 septembre 2012 renforce les obligations de service public des grossistes-répartiteurs. Pour chacune de ces obligations, précisez si elles font l'objet d'un contrôle systématique lors d'inspection ?

Obligations de service public	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Approvisionnement en moins de 24 heures des officines situées sur le territoire de répartition.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Détention d'une collection des 9/10èmes des spécialités commercialisées.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Satisfaction de la consommation habituelle de sa clientèle pendant au moins 2 semaines.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Participation à un système d'astreinte inter-entreprises	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Approvisionnement en moins de 8 heures des officines les samedis, dimanches et jours fériés.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Déclaration à l'exploitant des ruptures d'approvisionnement non encore signalées	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

4.2.1 Rencontrez-vous des difficultés au contrôle de ces obligations de service public ?

Oui Non

Si oui, précisez :

4.3 Si un grossiste-répartiteur réalise des ventes destinées à l'exportation (export, vente à des distributeurs en gros à l'exportation) cette activité fait-elle l'objet d'une investigation lors de l'inspection ?

Oui Non

4.3.1 Si oui, rencontrez-vous des difficultés au contrôle de cette activité d'exportation ?

Oui Non

Si oui, précisez :

4.4 Avez-vous réalisé des inspections ciblées de grossistes-répartiteurs suite à des signalements de rupture d'approvisionnement ?

Oui Non

Si oui, combien au cours de la période 2012-2014 :

ANNEXE 2

REPARTITION PAR CLASSE ATC DES RUPTURES DE STOCKS OU RISQUES DE RUPTURES (ANSM – 2012)

Classes ATC	2012
SYSTEME NERVEUX	19 %
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	19 %
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	12,4 %
HORMONES SYSTEMIQUES	8,8 %
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	7,3 %
DIVERS	5,8 %
MUSCLE ET SQUELETTE	5,8 %
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	5,1 %
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	4,4 %
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	4,4 %
ORGANES SENSORIELS	2,9 %
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	2,2 %
SYSTEME RESPIRATOIRE	1,5 %
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET REPULSIFS	1,5 %

Source ANSM (Base de données des ruptures)

ANNEXE 3

REPARTITION PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE DU DP-RUPTURES (26 AOUT 2013 – 15 OCTOBRE 2013)

Classe thérapeutique	Nbre de CIP en rupture	Pourcentage	Nombre de déclarations
Système nerveux	97	18	338
Système cardiovasculaire	97	18	334
Antiinfectieux généraux systémique	68	12,6	157
Voie digestive et métabolisme	63	11,7	164
Système respiratoire	46	8,5	128
Hormones systémiques	39	7,2	393
Muscle et squelette	32	5,9	131
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	28	5,2	64
Dermatologie	24	4,5	73
Organes sensoriels	15	2,8	86
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	12	2,2	21
Sang et organe hématopoïétiques	8	1,5	9
Divers	6	1,1	14
Antiparasitaires, insecticides	4	0,7	32
TOTAL GENERAL	539	100	1 944

Source : CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS. Le dossier pharmaceutique – Rapport d'activité 2013 p 22.

ANNEXE 4

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique

à retourner **par e-mail** à l'adresse :

Rupture-stock@ansm.sante.fr

Article L. 5124-6 du code de la santé publique

1 – Informations générales

- Date de déclaration par l'exploitant :
- Dénomination **exacte** du produit (selon l'AMM), présentation :
- DCI :

Nom et adresse de l'exploitant : (Lieu d'exercice du pharmacien responsable)	
Pharmacien responsable :	Personne en charge du dossier : (le cas échéant)
Tél :	Tél :
Tél portable :	Tél portable :
Fax :	Fax :
Mail :	Mail :
Lieu(x) de fabrication:	
Lieu(x) de conditionnement :	
Lieu(x) de libération :	

Distribution en France de la spécialité

Officine

- Volume mensuel moyen de vente :
- Part de marché :
- Stock disponible :
- date prévisible de rupture :
- durée prévisible de la rupture :
- date prévisible de remise à disposition :

Hôpital

- Volume mensuel moyen de vente :
- Part de marché :
- Stock disponible :
- date prévisible de rupture :
- durée prévisible de la rupture :
- date prévisible de remise à disposition :

Distribution hors France de la spécialité

Hors UE Pays :
UE Pays :

CAUSE(S) DE LA RUPTURE

Liste de causes possibles à titre d'exemple :

- Défaut d'approvisionnement matière première
- Capacité de production insuffisante
- Défaut fonctionnement équipement
- Anomalie de production
- Défaut qualité sur le produit fini
- Problème réglementaire
- Défaut maîtrise transport
- etc....

Préciser la (les) cause(s) de la rupture **en détaillant le contexte** :

2- Evaluation du risque patient

Classe ATC du produit :

Indications thérapeutiques du produit :

Problème de santé publique généré par l'indisponibilité du médicament lors de son utilisation dans les indications de l'AMM et/ou hors AMM :

Si nécessaire, préciser les indications pour lesquelles la rupture du médicament entraîne un risque de santé publique, la population cible concernée

- Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses

non oui

Si oui, lesquelles :

- Mise en jeu du pronostic vital : non oui

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

3 – Solutions correctives proposées

Contingentement <i>(expliciter les modalités prévues)</i>	
Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles	
Re-mobilisation de stocks <i>(hôpitaux, grossistes –répartiteurs, export ...)</i>	
Recours à des stocks disponibles à l'étranger	
Recours à une autre spécialité disponible à l'étranger.	- spécialité identique <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - spécialité similaire <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - Nom de la spécialité : - Type d'AMM :
Recours à une spécialité générique	- Nom de la spécialité : - Volume de vente suffisant : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Autres	

4 – Communication

Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) <i>Joindre une copie des projets de communication</i>	
---	--

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

ANNEXE 5

SYNTHESE DU RECUEIL DE DONNEES AUPRES DES PHISP EN ARS

QUESTIONS	REPONSES
Question n° 1.1 : service identifié pour la réception des déclarations et la gestion des ruptures	OUI : 11 NON : 0
Question 1.2 : implication systématique du PHISP	OUI : 7 NON : 4
Question 1.3 : Réception de déclarations de recours aux centres d'appel d'urgence par les officines et les PUI	OUI : 3 NON : 8
Question 1.3.3 : Suites données à la réception des déclarations des officines et PUI	OUI : 2 NON : 5
Question 1.4 : Réception des déclarations trimestrielles des exploitants	OUI : 11 NON : 0
Question 1.4.2 : Suites données à la réception des déclarations des exploitants	OUI : 2 NON : 9
Question 1.6 : Les ruptures sont considérées comme un problème :	MAJEUR : 6 MINEUR : 1 PAS UN PROBLEME : 2
Question 2.1 : sollicitation par des professionnels de santé	OUI : 6 NON : 5
Question 2.1.2 : fréquence des sollicitations de professionnels de santé	MOINS D'1/MOIS : 5 1 à 2 /MOIS : 1 PLUS DE 2 /MOIS : 0
Question 2.2 : Sollicitation par des patients	OUI : 4 NON : 7
Question 2.2.1 : Fréquence des sollicitations de patients	MOINS D'1/MOIS : 4 1 à 2 /MOIS : 0 PLUS DE 2 /MOIS : 0
Question 2.3.1 : Sollicitation par l'ANSM	OUI : 0 NON : 11 (NB : sollicitation par le DUS : 5)
Question 3.1 : Transmission d'information aux professionnels de santé	OUI : 7 NON : 4
Question 3.2 : Transmission d'information aux patients	OUI : 1 NON : 10
Question 4.2 : Vérification des obligations de service public des grossistes-répartiteurs	OUI : 9 NON : 1
Approvisionnement en moins de 24 h	OUI : 9 NON : 1
Détention d'une collection de 9/10eme des spécialités	OUI : 7 NON : 3

Détention de 2 semaines de stock	OUI : 8 NON : 2
Participation au système d'astreinte	OUI : 8 NON : 2
Approvisionnement en moins de 8 heures les week-end et jours fériés	OUI : 5 NON : 2
Déclaration des ruptures à l'exploitant	OUI : 4 NON : 5
Question 4.2.1 : difficultés rencontrées pour le contrôle des obligations de service public des grossistes-répartiteurs	OUI : 7 NON : 2
Question 4.3 : investigation de l'activité d'exportation des grossistes-répartiteurs lors d'inspection	OUI : 8 NON : 1
Question 4.3.1 : difficultés au contrôle de l'activité d'exportation des grossistes-répartiteurs	OUI : 2 NON : 2
Question 4.4 : Inspection de grossistes-répartiteurs suite à des signalements de ruptures d'approvisionnement	OUI : 0 NON : 10
Question 5.1 : Les dispositions du décret du 28 septembre 2012 sont-elles :	PERTINENTES : 0 INSUFFISANTES : 1 INADAPTEES : 7

ANNEXE 6

LISTE DES PERSONNES ET STRUCTURES INTERROGÉES PAR ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS SUR PLACE OU PAR TELEPHONE

- **ANSM (4 PHISP, 2 inspecteurs)**
- **ARS/CENTRE (2 PHISP)**
- **ARS/MIDI-PYRENNÉES (1 PHISP)**
- **DGS (1 PHISP)**
- **1 Pharmacien gérant de PUI**
- **Président de la Section C de l'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS**

LUCAS

Stéphane

Septembre 2014

PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE

Promotion 2013-2014

L'implication du pharmacien inspecteur de santé publique dans le dispositif de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments : analyse et perspectives

EHESP RENNES

Résumé :

Les ruptures de stocks et les ruptures d'approvisionnement de médicaments se multiplient depuis les années 2000, ce qui posent de sérieux problèmes de santé publique pour les professionnels de santé et les patients, notamment lorsqu'il s'agit de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Face à ces difficultés, le législateur s'est doté d'un outil réglementaire : le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments humains, qui renforce les obligations des différents opérateurs de la chaîne pharmaceutique. Ce mémoire vise à déterminer, à l'aide d'entretiens et d'une fiche de recueil de données, l'implication du Pharmacien Inspecteur de Santé Publique (PHISP) affecté à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et en Agences Régionales de Santé (ARS), dans le dispositif de prévention et de gestion des ruptures de stock et d'approvisionnement de médicament. L'implication du PHISP porte sur le recueil de signaux de ruptures, l'analyse du risque pour le patient, la recherche de solutions alternatives, l'inspection des laboratoires exploitants et des grossistes-répartiteurs. Des préconisations sont proposées, afin de renforcer l'implication du PHISP, notamment dans le cadre des dispositions prévues dans le projet de loi de santé publique.

Mots clés :

rupture – stock – approvisionnement – médicament – pénurie - décret – santé publique – PHISP – grossiste-répartiteur – ARS – ANSM – DGS – alternative thérapeutique – DP-ruptures – CNOP – exploitant -

L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.