

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025 - 2026

N° 113

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Sarah VERVIN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
10 DECEMBRE 2025

Amélioration continue au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant : revue et optimisation d'analyse de risques dans les plans de gestion des pénuries

JURY

Président :

Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeure, Faculté de Pharmacie de Tours.

Membres :

Madame GALLAIS Audrey, Pharmacien Assurance Qualité chez Sanofi Winthrop Industrie à Gentilly.

Madame VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Tours.

Madame TSENG ALIAS TSANG E FA Elisabeth, Pharmacien Affaires Réglementaires chez Sanofi Winthrop Industrie à Gentilly.

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

**EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE**

Mathieu	INRAE
Marie-Noëlle	INRAE
Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 10/12/2025

*L'étudiante
VERVIN Sarah*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

A Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude,

De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je lui suis reconnaissante du temps accordé à l'examen de ce travail et de l'intérêt porté à cette soutenance.

A Madame VERGOTE Jackie,

Pour son encadrement dans le cadre de cette thèse, sa disponibilité et l'attention portée à ce travail. Ses retours ont contribué à en assurer la qualité et la cohérence.

A Madame GALLAIS Audrey,

Pour avoir été à la fois ma directrice de thèse, ma maître d'apprentissage et un véritable guide tout au long de cette année d'alternance, je lui adresse ma profonde reconnaissance. Sa confiance, son écoute et ses conseils ont non seulement orienté ce travail, mais ont également contribué à mon développement professionnel. Je lui en suis très sincèrement reconnaissante.

A Madame TSENG Elisabeth,

Pour sa participation à ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail. Ayant été également collègue au cours de mon alternance, sa disponibilité et ses échanges ont contribué à rendre cette expérience enrichissante, tant sur le plan professionnel que personnel.

A mes collègues de Gentilly,

Pour leur accueil, leur soutien au quotidien et les échanges constructifs qui ont accompagné mon année d'alternance. Leur disponibilité et leur bienveillance ont largement contribué à la réalisation de ce travail et à l'enrichissement de mon expérience professionnelle.

A ma famille,

Pour leur soutien, leur confiance et leur patience tout au long de ce travail et plus largement de mon parcours. Leur présence m'a permis d'avancer avec sérénité et détermination.

A ma sœur,

Qui est venue séjourner chez moi très régulièrement au fil de ces six années, et dont la présence a constitué un appui concret et constant au cours de mes études.

A mes amies de longue date : Pineau, Mona et Lucie,

Pour leur présence constante et leur soutien sans faille, qui m'ont accompagnée dans les moments d'avancée comme dans les périodes de doute. Le lien qui nous unit a constitué pour moi une source d'équilibre et un repère essentiel tout au long de ce parcours.

A mes amies de la fac de Tours : Charlotte, Camille et Chloé,

Pour les échanges, l'entraide et les moments partagés durant ces années d'études, qui ont contribué à rendre ce cheminement plus agréable.

A mes amies du master de Saclay : Ladys et Béné,

Pour le soutien, les partages et les moments vécus ensemble cette année, qui ont apporté énergie et motivation à ce parcours.

Tables des matières

Introduction	1
PARTIE 1 : RUPTURES DE STOCKS ET PLANS DE GESTION DES PENURIES	2
I. Définitions et état des lieux des ruptures de médicaments en France.....	2
1. Différents types d'indisponibilité des médicaments.....	2
<i>a. Rupture d'approvisionnement.....</i>	<i>2</i>
<i>b. Rupture de stock.....</i>	<i>2</i>
2. Définition d'un MITM	3
3. Etat des lieux des ruptures en France	4
<i>a. Chiffres clés</i>	<i>4</i>
<i>b. Médicaments les plus impactés.....</i>	<i>5</i>
<i>c. Causes les plus fréquentes</i>	<i>7</i>
4. Impact des ruptures de stock	8
<i>a. Impact sur les patients</i>	<i>8</i>
<i>b. Impact sur les professionnels de santé</i>	<i>8</i>
<i>c. Impact sur les laboratoires pharmaceutiques.....</i>	<i>10</i>
II. Gestion des ruptures de stock / risque de rupture de stock.....	11
1. Obligations liées à la qualification d'un médicament en MITM.....	11
<i>a. Stock de sécurité</i>	<i>14</i>
<i>b. Déclaration de risque de rupture ou de rupture de stock.....</i>	<i>16</i>
<i>c. Mise en place de PGP.....</i>	<i>18</i>
2. Etablissement de Plans de Gestion de Pénuries	18
<i>a. Définition et contenu d'un PGP</i>	<i>18</i>
<i>b. Les PGP en Europe.....</i>	<i>20</i>
PARTIE 2 : DEMARCHE QUALITE ET GESTION DU RISQUE : APPROCHE THÉORIQUE	23
I. Concepts fondamentaux	23
1. Historique et intérêt de la gestion du risque	23

2. Référentiels et normes de gestion des risques en industrie pharmaceutique.....	23
<i>a. Les normes ISO.....</i>	23
<i>b. PIC/S Guide PE 009-017.....</i>	24
<i>c. ICH Q9.....</i>	25
3. Processus de gestion des risques selon l'ICH Q9 (R1)	28
<i>a. Initiation d'un processus de gestion du risque qualité.....</i>	29
<i>b. Appréciation du risque</i>	29
<i>c. Maîtrise du risque.....</i>	30
<i>d. Revue du risque</i>	30
<i>e. Communication relative au risque.....</i>	31
II. Outils d'analyse de risques	31
1. Analyse préliminaire des risques	31
2. Risk Ranking and Filtering.....	32
3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités.....	34
4. Hazard Analysis and Critical Control Points.....	35
5. Hazard Operability Study	36
6. Arbre de défaillance.....	37
III. Principes et outils d'amélioration continue	38
1. Définition et principes de l'amélioration continue	38
2. La Méthode Plan Do Check Act (PDCA).....	38
3. Le 6 Sigma.....	39
4. Le 5S.....	40
5. Le Lean.....	41
PARTIE 3 : INTEGRATION D'UNE ANALYSE DE RISQUES DANS LES PLANS DE	
GESTION DES PENURIES A L'AIDE DE LA METHODE PCDA : CAS PRATIQUE AU	
SEIN D'UN LABORATOIRE EXPLOITANT.....	42
I. Conception et validation de la méthode d'analyse de risques (Plan).....	42
1. Contexte et objectif.....	42
<i>a. Limites des PGP actuels</i>	42

<i>b. Enjeux et nécessité d'une amélioration continue des PGP</i>	43
2. Méthodologie d'élaboration de l'analyse de risques	43
<i>a. Appui sur les lignes directrices de l'ANSM</i>	43
<i>b. Appui sur les recommandations du Leem</i>	44
<i>c. Benchmark des pratiques d'autres laboratoires</i>	44
3. Construction de l'analyse de risques	47
<i>a. Choix de la méthode d'analyse de risques</i>	47
<i>b. Présentation des critères retenus</i>	48
<i>c. Présentation des critères non retenus</i>	49
<i>d. Justification de la cotation des sous-critères</i>	50
<i>e. Etablissement des seuils de classification</i>	54
4. Test de robustesse sur un échantillon de produits	56
II. Déploiement et intégration dans les PGP (Do)	58
1. Création d'un document pour formaliser la méthode	58
2. Application à l'ensemble du portefeuille MITM	59
3. Implémentation dans les PGP	60
III. Analyse des résultats et priorisation des produits à risque (Check)	61
1. Exploitation des résultats obtenus	61
<i>a. Analyse des résultats par sous-critères</i>	61
<i>b. Analyse des résultats par critères</i>	67
<i>c. Analyse des résultats globaux</i>	68
IV. Actions d'amélioration potentielles et réduction du risque de rupture (Act)	69
1. Mesures applicables localement pour renforcer le suivi	69
2. Contraintes structurelles et dépendance aux décisions globales	70
Conclusion	71
ANNEXES	72
BIBLIOGRAPHIE	86

Liste des abréviations

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticités

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CIP : Code Identifiant de Présentation

CIRUPT : Conséquences Iatrogènes d'une Rupture de stock

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMAIC : Define Measure Analyze Improve Control

EDL : Etat des Lieux

EEE : Espace Economique Européen

EMA : European Medicines Agency

ESMP : European Shortages Monitoring Platform

FDA : Food and Drug Administration

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

GPUE : Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne

GxP : Bonnes Pratiques réglementaires

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point

HAZOP : Hazard Operability Study

HMA : Heads of Medicines Agencies

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ISO : International Organization for Standardization

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

NPR : Nombre Prioritaire de Risque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCA : Plan Do Check Act

PF : Produit Fini

PGP : Plan de Gestion des Pénuries

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PID : Piping and Instrumentation Diagram

RRF : Risk Ranking and Filtering

SA : Substance Active

SMP : Shortage Mitigation Plan

SPP : Shortage Prevention Plan

UE : Union Européenne

Liste des figures

Figure 1 : Evolution du nombre de déclarations de ruptures de stock et de risques de rupture de stock ⁵	4
Figure 2 : Nombre de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (par présentation) par aire thérapeutique ⁵	5
Figure 3 : Nombre de déclarations de ruptures ou risques de rupture de stock et nombre de médicaments par classe thérapeutique ⁵	6
Figure 4 : Nombre de déclarations rapporté au nombre de présentations MITM existantes	7
Figure 5 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9 (R1) ⁵⁹	28
Figure 6 : Cycle de Deming ⁷³	38
Figure 7 : Méthode DMAIC (6 Sigma) ⁷⁵	40
Figure 8 : Méthode 5S ⁷⁹	41
Figure 9 : Exemple d'intégration de l'évaluation du risque dans les PGP	60
Figure 10 : Répartition des MITM selon le nombre de sites de fabrication de substance active	61
Figure 11 : Répartition des MITM selon le nombre de sites de fabrication de produit fini	62
Figure 12 : Répartition des MITM selon leur complexité de production	62
Figure 13 : Répartition des MITM selon le nombre de notifications de défaut qualité (3 dernières années)	63
Figure 14 : Répartition des MITM selon le niveau de contrainte de conservation du produit fini	64
Figure 15 : Répartition des MITM selon la localisation de fabrication du produit fini	64
Figure 16 : Répartition des MITM selon le nombre d'intervenants pendant la production	65
Figure 17 : Répartition des MITM selon le nombre d'intervenants pendant la distribution	66
Figure 18 : Répartition des MITM selon leur saisonnalité	66
Figure 19 : Répartition des MITM selon le niveau de risque associé au produit fini	67
Figure 20 : Répartition des MITM selon le niveau de risque de la chaîne d'approvisionnement et de distribution	68
Figure 21 : Résultats globaux de l'analyse de risques	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères et sous-critères retenus pour l'analyse de risques.....	49
Tableau 2 : Seuils permettant de classifier chacun des quatre critères principaux selon trois niveaux de risque : faible, modéré ou élevé	55
Tableau 3 : Seuil permettant de classifier le score global selon deux niveaux de risque : maîtrisé ou majoré.....	56

Liste des annexes

Annexe 1 : Lignes directrices de l'ANSM pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ³¹	72
Annexe 2 : Comparaison du contenu de PGP de différents laboratoires ^{32,33}	75
Annexe 3 : Différences entre l'ICH Q9 et l'ICH Q9(R1) ^{59,60}	80
Annexe 4 : Tableau récapitulatif des outils de gestion des risques	81
Annexe 5 : Grille de cotation retenue pour l'analyse de risques intégrée aux plans de gestion des pénuries	82
Annexe 6 : Application de l'analyse de risques au portefeuille MITM	84
Annexe 7 : Résultats (en données brutes) de l'analyse de risques appliquée au portefeuille MITM	85

Introduction

La disponibilité des médicaments constitue un élément indispensable à la continuité des soins. En effet, un traitement n'est efficace que s'il est administré aux patients au bon moment et sans interruption. L'accès aux médicaments impacte directement la qualité de la prise en charge, l'efficacité thérapeutique et la sécurité du patient.

Une indisponibilité de médicament peut entraîner des retards dans le traitement, des substitutions thérapeutiques parfois moins adaptées aux patients ainsi que des risques cliniques supplémentaires.

La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments est donc un enjeu majeur de la santé publique. Ces dernières années, les laboratoires pharmaceutiques doivent faire face à des risques toujours plus importants de rupture de stock. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont particulièrement concernés en raison des conséquences graves de leur indisponibilité pour les patients.

C'est pour ces raisons que l'ANSM a renforcé ses exigences en introduisant depuis 2016 les plans de gestion de pénuries. Ces derniers ont pour objectifs d'anticiper les situations de rupture de stock et de prévenir les pénuries en imposant une analyse approfondie des risques.

Dans ce contexte, l'analyse de risques apparaît comme un outil essentiel dans la gestion des ruptures de stock afin de permettre la hiérarchisation des médicaments les plus à risque de rupture de stock et de mettre en place des actions adaptées au profil de risque de chaque médicament.

Ainsi, cette thèse met en œuvre une démarche d'amélioration continue en intégrant une analyse de risques visant à améliorer l'efficacité des Plans de Gestion des Pénuries afin de renforcer l'anticipation des ruptures de stock.

PARTIE 1 : RUPTURES DE STOCKS ET PLANS DE GESTION DES PENURIES

I. Définitions et état des lieux des ruptures de médicaments en France

1. Différents types d'indisponibilité des médicaments

a. Rupture d'approvisionnement

Afin de comprendre les situations dans lesquelles un médicament peut devenir indisponible pour les patients, il est essentiel de distinguer les différents types d'indisponibilité, dont notamment la rupture d'approvisionnement.

Selon l'article L. 5124-49-1 du Code de la Santé Publique, « *une situation de rupture d'approvisionnement est caractérisée lorsqu'une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur est dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments. Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient* »¹. Une rupture d'approvisionnement peut être causée par une rupture de stock.

b. Rupture de stock

Parmi les situations pouvant entraîner l'indisponibilité d'un médicament, la rupture de stock constitue un autre type majeur d'indisponibilité qu'il convient également de définir.

Une rupture de stock se définit comme « *l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament* » d'après l'article L. 5124-49-1 du Code de la Santé Publique¹.

Afin de faciliter le signalement des ruptures de stock et des ruptures d'approvisionnement, un outil a été mis en place par l'Ordre National des Pharmaciens. Cet outil est le DP-Rupture, il permet aux pharmacies de ville et aux pharmacies à usage intérieur qui sont connectées au DP-Rupture d'informer les laboratoires pharmaceutiques exploitants des ruptures d'approvisionnement auxquelles elles sont confrontées. Inversement, cet outil permet aussi aux établissements exploitants d'informer les pharmacies de ville et les pharmacies à usage intérieur de la situation réelle d'approvisionnement : qu'il s'agisse de préciser la cause d'une rupture, la date de retour prévue, les alternatives thérapeutiques disponibles, ou d'indiquer, le cas échéant, qu'aucune rupture n'est constatée au niveau de l'exploitant².

2. Définition d'un MITM

Avant de définir la notion de MITM, il est indispensable de définir la notion de médicament.

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, « *on entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »³.

Dans le contexte des ruptures d'approvisionnement, il est important de souligner que tous les médicaments ne présentent pas le même degré d'impact potentiel sur la santé des patients. Ainsi, la loi reconnaît une catégorie particulière de médicaments, désignés comme Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM).

Selon l'article L. 5111-4 du Code de la Santé Publique, « *on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie* »⁴.

Cette définition de MITM est spécifique à la France et est plus exhaustive que la notion européenne de « médicaments critiques » qui prend en compte uniquement l'indication thérapeutique et la disponibilité de spécialités alternatives.

3. Etat des lieux des ruptures en France

a. Chiffres clés

En 2024, 3809 déclarations de ruptures de stock et risques de ruptures de stock ont été enregistrées par l'ANSM⁵. Parmi ces déclarations, on compte 1076 cas de ruptures de stock et 2733 cas de risque de ruptures de stock comme le montre la figure 1.

En 2023, le nombre de déclarations de ruptures de stock et risques de ruptures de stock était de 4925.

Une diminution de 22 % est donc enregistrée pour l'année 2024⁵.



Figure 1 : Evolution du nombre de déclarations de ruptures de stock et de risques de rupture de stock⁵

Il est à noter que le nombre de déclarations de ruptures de stock et risques de ruptures de stock a drastiquement augmenté depuis 2021, cela s'explique en partie par le fait qu'avant cette date, la plateforme de déclaration en ligne de rupture de stock Trustmed n'existait pas encore. De plus, avant 2021, le décret imposant aux laboratoires de maintenir un stock minimum de deux mois n'était pas encore en vigueur, ce qui signifie que les industriels déclaraient probablement moins systématiquement leurs ruptures ou risques de rupture. De plus, la période de la pandémie de COVID-19 a perturbé les chaînes de production et de distribution, ce qui a également contribué à l'augmentation des situations de rupture.

Depuis quelques années, l'ANSM met à disposition sur son site internet une rubrique recensant les MITM actuellement en difficulté d'approvisionnement, lorsqu'il n'existe pas ou pas suffisamment d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français⁶.

Dans cette rubrique, l'ANSM indique pour chaque spécialité son statut d'approvisionnement, qui peut correspondre à une rupture de stock, une tension d'approvisionnement, un arrêt de commercialisation ou encore une remise à disposition, cette dernière étant précisée avec la date de retour à la normale⁶.

b. Médicaments les plus impactés

Il existe environ 8 000 médicaments MITM, qui se déclinent en près de 20 000 présentations (dosages, formes pharmaceutiques, conditionnements). Parmi les aires thérapeutiques qui comportent le plus de MITM on retrouve le système cardiovasculaire, le système nerveux et les voies digestives et métaboliques comme le montre la figure 2⁵.

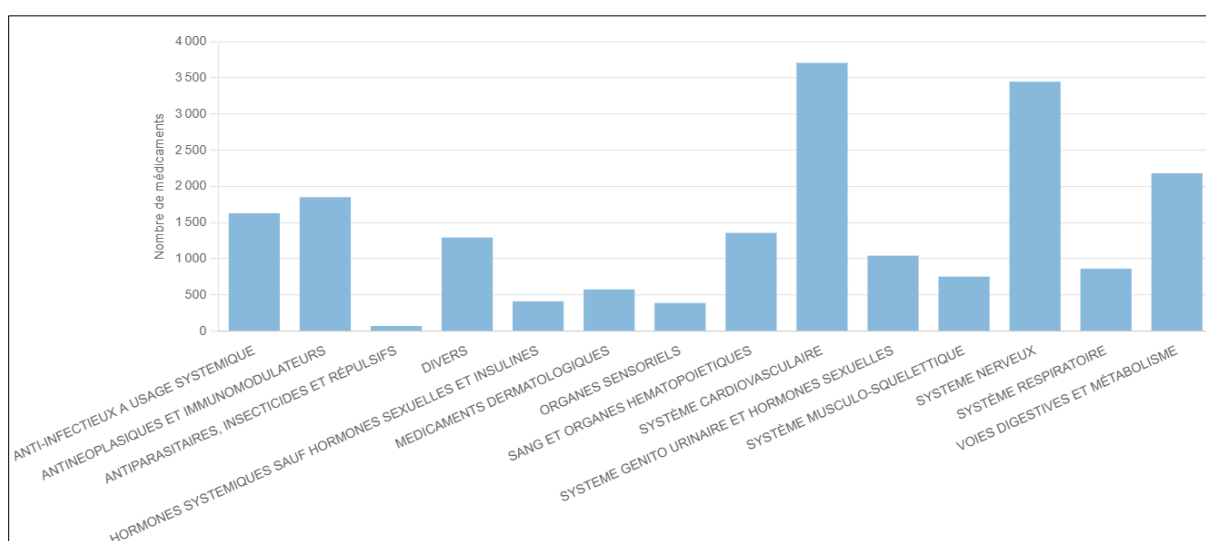


Figure 2 : Nombre de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (par présentation) par aire thérapeutique⁵

Les classes thérapeutiques les plus touchées, illustrées en figure 3, sont celles concernant le système cardiovasculaire avec 922 déclarations de ruptures de stock et de risque de rupture de stock ce qui représente 24 % des déclarations, suivi du système nerveux qui compte 844 déclarations soit 22 % des cas et en troisième place, sont retrouvés les anti-infectieux à usage systémique avec 488 déclarations ce qui représente 13 % des cas⁵.

Il ressort de cela que globalement, les classes faisant l'objet du plus grand nombre de déclarations de rupture ou de risque de rupture sont également parmi celles regroupant le plus grand nombre de MITM, en particulier pour les deux premières (système cardiovasculaire et système nerveux). Cela apparaît cohérent car plus une classe thérapeutique comporte de médicaments, plus il est statistiquement probable qu'elle soit concernée par une situation de rupture ou de risque de rupture de stock.

En 2023, ce sont les mêmes aires thérapeutiques qui étaient les plus touchées, avec le système cardiovasculaire, le système nerveux et les anti-infectieux à usage systémique en tête des déclarations de ruptures et de risques de rupture de stock⁵.

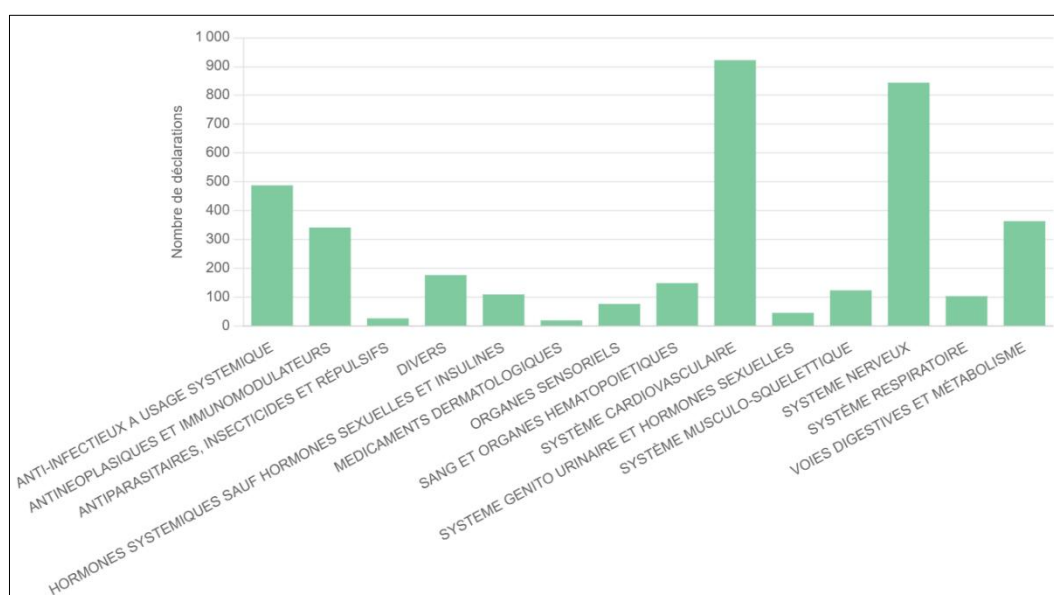


Figure 3 : Nombre de déclarations de ruptures ou risques de rupture de stock et nombre de médicaments par classe thérapeutique⁵

En rapportant nombre de déclaration au nombre de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur existants, il apparaît que 19 % des MITM ont fait l'objet de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock en 2024.

L'aire thérapeutique la plus touchée serait celle des antiparasitaires, insecticides et répulsifs avec 38 % des médicaments de cette classe ayant fait l'objet d'une déclaration. En seconde position, figurent les anti-infectieux à usage systémique avec 30 % puis les hormones systémiques hors hormones sexuelles et insulines avec 27 % comme le montre la figure 4.

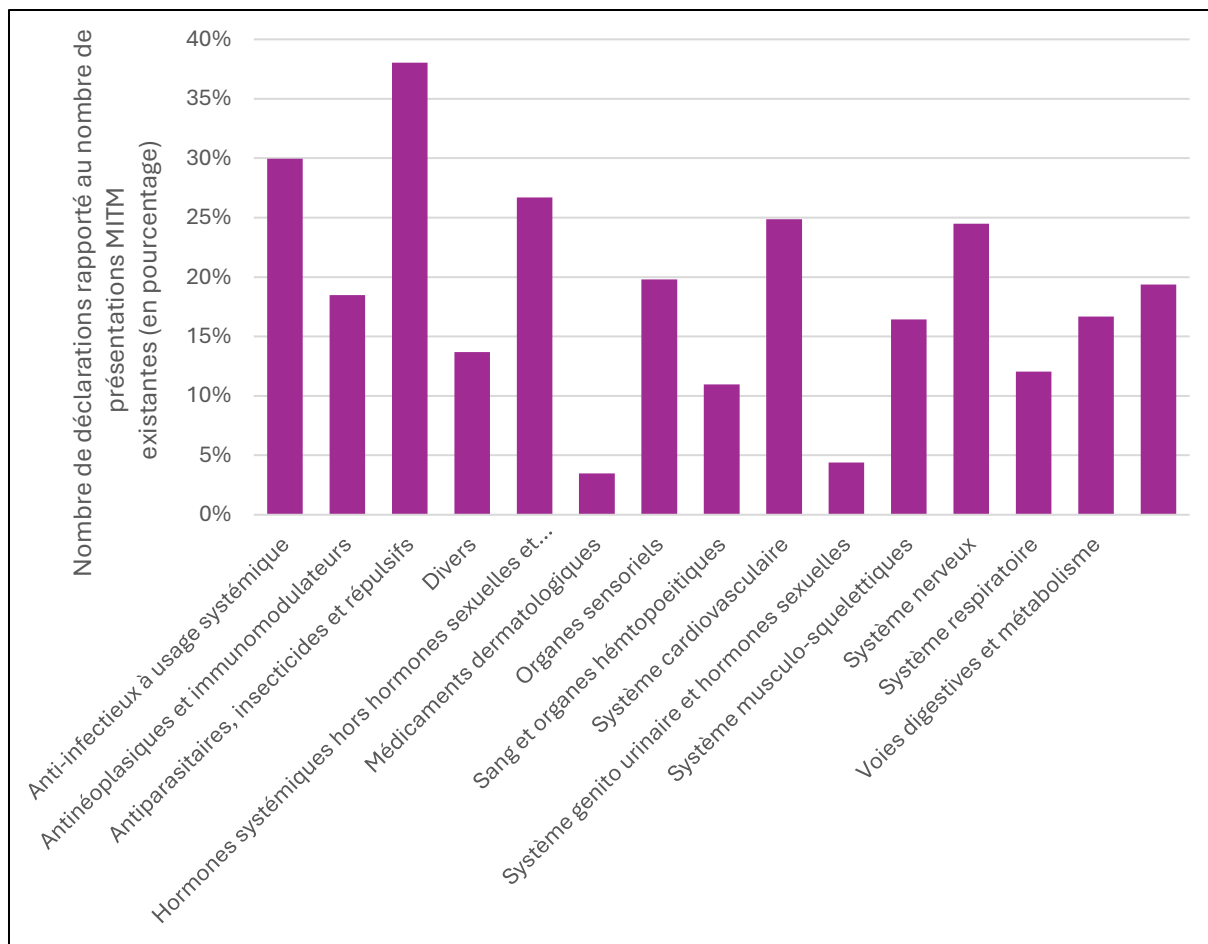


Figure 4 : Nombre de déclarations rapporté au nombre de présentations MITM existantes

c. Causes les plus fréquentes

Parmi les causes les plus fréquentes de ruptures de stock en 2024, la première position est occupée par des augmentations du volume des ventes suivies par des capacités de production insuffisantes⁵.

Parmi les causes moins fréquentes, apparaissent des défauts d'approvisionnement en matière première, des problèmes qualité : analyses non conformes, des défauts d'approvisionnement en article de conditionnement, des transferts de site, des problèmes réglementaires, des problèmes de transport/logistique, des arrêts de commercialisation ou encore des non-conformités aux BPF⁵.

4. Impact des ruptures de stock

a. Impact sur les patients

En 2025, selon le baromètre de France Assos Santé, 39 % des Français ont déjà été confronté à des pénuries de médicaments. Parmi eux, 35 % sont repartis sans solution alternative⁷. Cela pose un véritable problème, car, comme évoqué précédemment, les médicaments les plus touchés par les ruptures de stock concernent des médicaments du système cardiovasculaire et du système nerveux, c'est-à-dire des traitements chroniques. Pour les patients, cela représente une situation délicate, car l'absence de ces traitements peut entraîner une perte de chance importante au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie voire une mise en jeu du pronostic vital à plus ou moins long terme.

En 2020, une étude a été mise en place par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cette étude intitulée CIRUPT pour Conséquences Iatrogènes d'une RUPTure de stock avait pour objectif d'évaluer les conséquences des pénuries de médicaments sur la sécurité des patients, en se basant sur les données enregistrées dans la Base de Données Nationale de Pharmacovigilance en France. Les résultats de cette étude sont les suivants : dans 16 % des cas, une aggravation de la maladie traitée a été constatée principalement liée à un manque d'efficacité du médicament de substitution. La moitié des cas était considérée comme grave. Même si l'évolution a été favorable dans la majorité des cas (79 %), des décès ou des situations mettant en jeu le pronostic vital ont également été rapportés (6 %). Enfin, dans 11 % des cas, la rupture de stock a entraîné une erreur médicamenteuse, principalement lors de l'administration du médicament (dû à des facteurs humains)⁸.

b. Impact sur les professionnels de santé

Les professionnels de santé sont également très impactés par les ruptures de stock, ce qui entraîne des conséquences importantes sur leur charge de travail quotidienne aussi bien dans les pharmacies de ville que dans les hôpitaux.

Les pharmaciens d'officine sont en première ligne face aux pénuries de médicaments, en effet ces dernières doivent s'adapter à la gestion des stocks de médicaments, rechercher des alternatives thérapeutiques en accord avec le prescripteur et accompagner les patients toujours plus inquiets face à l'indisponibilité de leur traitement.

Selon le bilan annuel sur la sécurité des pharmaciens, publié en 2024 par l'Ordre national des pharmaciens, 459 agressions ont été recensées en officine, dont 25 directement liées à des pénuries de produits de santé⁹.

Selon un rapport du GPUE (Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne), en 2023, les pharmacies de l'Union Européenne ont passé en moyenne près de 10 heures par semaine à gérer les pénuries de médicaments. Ce temps a triplé au cours des dix dernières années¹⁰.

De plus, afin d'assurer la continuité des traitements des patients, les pharmacies d'officines peuvent être amenées à réaliser des préparations magistrales en cas de rupture de stock d'un médicament.

En effet, l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique stipule qu'à titre exceptionnel et temporaire, pour faire face à la rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, les officines disposant d'une autorisation particulière peuvent réaliser des préparations officinales spéciales selon certaines exigences¹¹.

Ainsi, en décembre 2024, pour faire face à la pénurie de clarithromycine, un antibiotique de la famille des macrolides, l'ANSM a publié une monographie décrivant les modalités de réalisation de préparations magistrales de clarithromycine en gélules afin d'accompagner les officines pour la réalisation de ces préparations¹².

Les hôpitaux sont également fortement impactés par les pénuries de médicament. En effet selon Philippe Meunier, président du Syndicat national des pharmaciens, la recherche de solutions pour faire face aux tensions d'approvisionnement et aux ruptures de stocks de médicaments et de dispositifs médicaux, représente, au sein des hôpitaux, l'équivalent d'un poste de pharmacien à temps complet¹³.

c. Impact sur les laboratoires pharmaceutiques

Les ruptures de médicaments entraînent des conséquences lourdes pour les laboratoires pharmaceutiques. D'un point de vue économique, la première conséquence est évidente : si un médicament n'est plus disponible, il ne se vend pas, et cela se traduit directement par une perte de revenus. De plus pour essayer de limiter les impacts de la rupture de stock, les entreprises doivent souvent réagir dans l'urgence : importer des lots depuis l'étranger, réorganiser la production ou redistribuer des stocks entre différents marchés. Toutes ces mesures ont un coût, parfois élevé, et mobilisent des ressources importantes.

Mais les impacts ne se limitent pas aux aspects financiers. Une rupture prolongée ou répétée peut entacher la réputation d'un laboratoire. Les professionnels de santé, médecins, pharmaciens, établissements hospitaliers attendent des fournisseurs qu'ils soient fiables. Lorsqu'un médicament devient difficile à obtenir, cela remet en question la confiance qu'ils accordent au laboratoire.

Sur le plan réglementaire, l'ANSM peut renforcer les contrôles de constitution des stocks de sécurité lorsqu'un laboratoire est impliqué dans des ruptures répétées. Elle peut également décider l'augmentation de ce stock de sécurité au-delà des deux mois requis pour tout MITM. Pour les industriels, cela ajoute une pression supplémentaire : ils doivent non seulement produire, mais aussi répondre à des obligations strictes pour garantir la disponibilité des traitements essentiels.

II. Gestion des ruptures de stock / risque de rupture de stock

1. Obligations liées à la qualification d'un médicament en MITM

Afin d'encadrer la prévention et la gestion des ruptures d'approvisionnement en médicaments présentant un enjeu de santé publique, le Code de la Santé Publique prévoit une obligation de déclaration et de publication de la liste des MITM.

D'après l'article L. 5121-31 du Code de la Santé Publique, « *les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments déclarent à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé la liste des médicaments qu'ils considèrent être des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et pour lesquels ils élaborent des plans de gestion des pénuries prévus au présent article. L'agence peut, après une procédure contradictoire, compléter cette liste si un médicament d'intérêt thérapeutique majeur n'y figure pas. La liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur est rendue publique par le directeur général de l'agence sur le site internet de celle-ci* »¹⁴.

La liste des classes thérapeutiques contenant des MITM est fixé par l'arrêté du 6 décembre 2024 modifiant l'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM mentionnées à l'article L. 5121-31 du Code de la Santé Publique¹⁵.

L'ANSM a publié en décembre 2024 une première version de la liste MITM consolidée à partir des Etats Des lieux (EDL) transmis par chaque laboratoire¹⁶.

Cette liste concerne 14 classes thérapeutiques soit plus de 8000 médicaments.

Jusqu'en juillet 2025, chaque laboratoire pharmaceutique établissait sa propre liste MITM transmise annuellement à l'ANSM via l'annexe B1 de l'EDL. L'ANSM conservait la possibilité de challenger les laboratoires et d'ajuster le contenu des listes soumises par les laboratoires.

Depuis le 18 juillet 2025, l'ANSM a défini les modalités de déclaration des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Désormais, la déclaration des MITM est à effectuer au moment de la commercialisation du médicament via un formulaire spécifique sur la plateforme démarches-simplifiées.fr. Dans le cas d'une modification du statut MITM d'un médicament déjà commercialisé, la déclaration doit être effectuée sans délai via le même formulaire¹⁷.

La liste MITM est établie en se basant sur les médicaments dont la rupture de stock entrainerait une mise en jeu du pronostic vital à court ou à long terme et/ou entrainerait une perte de chance important pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

Cependant, il existe d'autres listes élaborées sur la base d'autres critères. On retrouve notamment la liste des médicaments essentiels publiée par le ministère du travail de la santé et des solidarités, la liste des médicaments critiques publiée par l'EMA ou encore la liste des médicaments essentiels publiée par l'OMS. Toutes ces listes font l'objet d'une mise à jour régulière.

La liste des médicaments essentiels est publiée par le ministère du travail de la santé et des solidarités. Cette dernière est établie par des sociétés savantes de prescripteurs, par les Conseils Nationaux Professionnels, des institutions spécialisées et des associations de patients. Deux critères sont pris en compte dans cette liste, la fréquence d'utilisation du médicament et la gravité en cas de rupture médicamenteuse. En multipliant ces deux critères, la criticité de la rupture de stock est alors évaluée pour chaque médicament. Les médicaments ayant un certain score de criticité et de gravité sont alors conservés puis les molécules ayant un SMR insuffisant, moyen ou modéré sont éliminées de cette liste. Enfin, les médicaments nécessaires à la bonne conduite des plans de santé publique établis par les instances ministérielles (lutte contre les addictions, santé sexuelle, vaccins) sont intégrés à la liste¹⁸. Cette liste a pour objectif de servir de base à la feuille de route 2024-2027 contre les pénuries de médicaments publiée en février 2024. L'objectif final est de garantir la disponibilité d'au moins un médicament essentiel par classe thérapeutique pour chaque pathologie¹⁹.

La liste des médicaments critiques publiée par l'EMA est réalisée par la Commission Européenne, les Heads of Medicines Agencies (réseau composé des agences nationales du médicament des pays de l'Espace Economique Européen) et l'EMA. Cette liste prend en compte deux facteurs : l'indication thérapeutique et la disponibilité de spécialités alternatives, un médicament doit également répondre à des critères supplémentaires pour être inclus dans la liste, tels qu'un nombre défini d'États membres qui considèrent le médicament comme critique ou le statut commercial du médicament. La chaîne d'approvisionnement est également prise en compte, ainsi même si le médicament ne traite pas une indication thérapeutique critique ou s'il existe des alternatives, il peut néanmoins être classé comme critique si sa chaîne d'approvisionnement est jugée vulnérable^{20,21}. Cette liste a pour objectif de prévenir les problèmes d'approvisionnement et de disponibilité au niveau européen en permettant une collaboration entre l'EMA, la Commission Européenne et les Heads of Medicines Agencies. En effet, les médicaments figurant dans cette liste font l'objet d'actions prioritaires à l'échelle de l'UE visant à renforcer leurs chaînes d'approvisionnement et à réduire le risque de ruptures d'approvisionnement²².

La liste des médicaments essentiels publiée par l'OMS prend en compte la prévalence des maladies et de leur importance en santé publique, de preuves d'efficacité et de sécurité, ainsi que de leur coût-efficacité comparatif²³. Cette liste a pour but de servir de guide pour l'élaboration et la mise à jour de listes nationales de médicaments essentiels, d'orienter les politiques d'achat et de remboursement et d'améliorer la disponibilité et l'utilisation rationnelle des médicaments²⁴.

Ainsi, pour les médicaments commercialisés en France, seule la liste MITM entraîne des obligations réglementaires pour les titulaires d'AMM, les autres listes (européenne et OMS) ayant principalement un rôle d'orientation, de coordination ou de référence sans imposer de contraintes directes.

a. Stock de sécurité

Pour assurer la continuité d'approvisionnement des patients, la réglementation impose aux titulaires d'AMM et aux entreprises exploitantes de constituer un stock de sécurité minimal destiné au marché national.

Selon l'article R5124-49-4 du Code de la Santé Publique, « *tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en France constitue un stock de sécurité destiné au marché national* ».

Selon ce même article, « *On entend par stock de sécurité, le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-après, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles* »²⁵.

Pour les médicaments qui ne sont pas classés MITM, ce stock de sécurité doit couvrir au moins une semaine des besoins du marché national. Cependant si un médicament est jugé comme contribuant à une politique de santé publique par le ministre chargé de la santé, le stock de sécurité doit alors couvrir un mois des besoins du marché national²⁵.

Pour les médicaments classés MITM, le stock de sécurité correspond à 2 mois de couverture des besoins du marché français²⁵.

Cependant, dans certains cas, le stock de sécurité peut être inférieur à 2 mois de couverture des besoins, pour cela le laboratoire doit effectuer une demande de dérogation auprès de l'ANSM. Cette dernière peut être accordée si la spécialité a une durée de conservation incompatible avec le seuil de 2 mois, si la production de la spécialité est réalisée de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine, si les besoins relatifs à la spécialité sont saisonniers ou si la spécialité est un gaz à usage médical²⁵.

A l'inverse, le stock de sécurité de certains MITM peut être augmenté à quatre mois de couverture des besoins du marché. Cela s'applique à la demande du directeur général de l'ANSM lorsque la spécialité fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes²⁵.

Lorsqu'un laboratoire commercialisant un MITM reçoit la notification de décision du directeur de l'ANSM d'augmenter le stock de sécurité à 4 mois de couverture, il dispose de six mois pour mettre en place ce stock. Ce dernier devra être maintenu à 4 mois pour une durée minimale de deux ans, cette durée pouvant être reconduite par l'ANSM²⁵.

b. Déclaration de risque de rupture ou de rupture de stock

Dans le même objectif de prévention des tensions d'approvisionnement, le Code de la Santé Publique impose aux titulaires d'AMM et aux entreprises exploitantes de signaler sans délai à l'ANSM tout risque ou situation avérée de rupture de stock concernant un MITM.

Selon l'article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique, « *Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock de ce médicament selon les modalités et le modèle de déclaration fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* »²⁶.

Cette déclaration doit être enregistrée sur Trustmed. Il s'agit d'une plateforme de télédéclaration mise en place par l'ANSM en 2021. Elle permet au laboratoire d'interagir directement avec l'ANSM sur chaque dossier de rupture, cette dernière peut ainsi demander des compléments d'information, valider ou rejeter les mesures proposées, en exiger de nouvelles si nécessaire, et décider de la clôture ou non du dossier. Le dossier doit être actualisé régulièrement afin de refléter l'évolution de la situation, des niveaux de stock et des prévisions d'approvisionnement²⁷.

Pour déclarer un dossier dans Trustmed, il faut renseigner les informations générales sur le médicament concerné (nom commercial, DCI, présentation), sa chaîne logistique (lieu de fabrication et de conditionnement), sa distribution (circuits touchés comme ville ou hôpital, volumes de vente), la cause de la rupture ou du risque de rupture (problèmes de production, approvisionnement, logistique..), les alternatives possibles (génériques, autres dosages ou présentations), ainsi que l'état des stocks disponibles et les prochaines livraisons prévues.

Une fois ces données saisies, il reste à compléter la section dédiée aux mesures prises pour limiter les conséquences de la rupture (ou éviter qu'elle ne survienne dans le cas d'un risque de rupture de stock).

Les mesures à mettre en place vont dépendre de la classification du dossier (rupture ou risque de rupture), des alternatives disponibles ou encore de la criticité du produit.

Les mesures de gestion peuvent être un contingentement quantitatif qui est une mise à disposition d'une quantité limitée pour permettre une répartition proportionnée des stocks disponibles entre les acteurs. Deux types de contingentement quantitatif peuvent être réalisés : une dotation qui est une commande proposée à l'ensemble des clients grossistes qui peuvent ou non l'accepter, avec des quantités allouées en fonction des parts de marché GERS de chacun ou un seuil à la commande qui est une quantité maximale attribuée à un client pour un produit donné par commande, utilisé pour les clients hôpitaux et grossistes²⁸.

Il est également possible de mettre en place un contingentement qualitatif appelé aussi contingentement médicalisé. C'est une distribution priorisée ou restreinte à certaines populations de patients ou à certaines indications en accord avec l'ANSM après consultation des associations de patients et des représentants des professionnels de santé²⁸.

D'autres mesures peuvent être mises en place comme la mise à disposition d'un médicament stocké sur le territoire français initialement destiné à un autre pays ou l'importation de médicaments identiques ou similaires de l'étranger autorisée par l'ANSM²⁸.

Il peut également être envisagé de restreindre le circuit de distribution en fermant l'un des circuits habituels de distribution (par exemple : suspension des ventes directes aux officines, arrêt des livraisons aux grossistes-répartiteurs, arrêt des livraisons aux hôpitaux...) ²⁸.

Parmi les autres options figure la flexibilité réglementaire qui est une dérogation ponctuelle à la réglementation du médicament autorisée par l'ANSM, comme par exemple une dérogation à la sérialisation ou encore une extension de la date de péremption²⁸.

Enfin, il est possible de mettre en place un stock de dépannage, cette mesure consiste à réserver un stock très limité permettant de répondre aux besoins urgents en dehors des circuits habituels de distribution²⁸.

En 2024, 49 % des déclarations de rupture de stock ou de risque de rupture de stock ont donné lieu à au moins une mesure de gestion. Au total, 2 819 mesures ont été mises en place en 2024, parmi ces dernières, 76 % étaient des mesures de contingentement quantitatif, 13 % étaient des mises en place d'un stock de dépannage, 4 % étaient des importations, 3 % étaient des flexibilités réglementaires, 2 % étaient des contingentements qualitatifs et des restrictions du circuit de distribution et 1 % était des mises à disposition²⁹.

c. Mise en place de PGP

Enfin, afin de renforcer l'anticipation et la réponse aux situations de tension, le Code de la Santé Publique prévoit l'élaboration et la mise en œuvre, par les titulaires d'AMM et les entreprises exploitantes, de plans de gestion des pénuries pour les MITM.

Selon l'article L5121-31 du Code de la Santé Publique, « *Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments élaborent et mettent en œuvre des plans de gestion des pénuries dont l'objet est, dans l'intérêt des patients, de prévenir et de pallier toute rupture de stock.*

Un décret en Conseil d'Etat définit le contenu ainsi que les conditions d'élaboration et d'actualisation des plans de gestion des pénuries. Il fixe également les conditions dans lesquelles le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut soumettre à des exigences renforcées les médicaments qui font régulièrement l'objet de risques de rupture ou de ruptures de stock »³⁰.

2. Etablissement de Plans de Gestion de Pénuries

a. Définition et contenu d'un PGP

Les PGP sont des outils conçus pour centraliser les informations sur les MITM, identifier leurs vulnérabilités, et définir des actions visant à prévenir les ruptures de stock ou, le cas échéant, à en atténuer les conséquences sur la santé publique. Il est donc essentiel d'accorder une attention particulière à leur qualité lors de leur élaboration et de leur mise à jour.

Afin d'accompagner les laboratoires pharmaceutiques dans l'élaboration de ces PGP, l'ANSM a publié en 2021 des lignes directrices afin de préciser les informations devant figurer dans les PGP³¹.

D'après ces lignes directrices (disponibles en Annexe 1), un plan de gestion de pénurie doit contenir à minima cinq rubriques :

- Les informations générales minimales.
- Une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock.
- Les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock.
- Les mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock.
- L'historique du PGP.

A partir de ces lignes directrices, chaque laboratoire établit ses propres PGP.

En analysant le contenu des PGP de différents laboratoires disponibles sur le site de l'ANSM, on constate que tous ces PGP conservent globalement la structure en 5 rubriques présentes dans les lignes directrices de l'ANSM mais certains laboratoires reprennent strictement l'ordre et les intitulés, tandis que d'autres condensent ou fusionnent des sections. Dans tous ces PGP, les informations générales sont présentes mais certains fournissent beaucoup plus de détails que d'autres. Concernant l'appréciation du risque, les différences sont importantes entre les différents laboratoires, dans certains PGP figure une description qualitative avec une simple identification des fournisseurs critiques et des sites alternatifs alors que d'autres laboratoires ont établi des analyses de risques avec un système de cotation pondéré de type matrice de criticité. Les moyens de maîtrise préventive vont du simple respect du stock réglementaire et suivi interne à des dispositifs plus élaborés (stocks supérieurs aux recommandations, planification longue, sites alternatifs, indicateurs de suivi). Les mesures de gestion peuvent être listées de façon générique ou détaillées sous forme de tableau "applicable/non applicable" avec conditions précises (contingemment, importation, remobilisation de stocks, recours à alternatives, communication avec l'ANSM). Enfin, dans tous ces PGP figure un historique des ruptures de stock mais certains laboratoires fournissent un tableau daté en identifiant les causes et les mesures tandis que d'autres fournissent un compteur annuel simple^{32,33}.

Un tableau comparatif des PGP de différents laboratoires est disponible en Annexe 2.

Les PGP publiés sur le site de l'ANSM le sont dans le cadre du droit d'accès aux documents administratifs, appelé « loi CADA » et désormais codifié aux articles L300-1 et suivants du Code des relations entre le public et l'administration³⁴. Donc lorsqu'un PGP est communiqué à un demandeur, l'Agence le publie en ligne après avoir anonymisé ou occulté les données confidentielles.

Ces plans de gestions de pénurie doivent être adressés à l'ANSM entre le 1^{er} et le 31 décembre de chaque année via la plateforme démarche simplifiée³⁵.

Un même Plan de Gestion de Pénurie peut couvrir plusieurs spécialités, mais il doit être soumis individuellement pour chaque présentation selon la nomenclature précise définie par l'ANSM : "Nom de la spécialité_dosage_forme pharmaceutique_code CIS_N° version". Par exemple, un PGP couvrant un produit disponible en trois dosages nécessitera trois soumissions distinctes³⁵.

b. Les PGP en Europe

Selon le rapport sur les pénuries de médicaments de la PGUE 2024 basée sur une enquête réalisée dans 28 pays, 100 % des pays ayant répondu à l'enquête ont connu des pénuries de médicaments au cours des 12 derniers mois³⁶.

Comparé aux 12 mois précédents, en 2024, 61% des pays ont déclaré qu'il n'y avait pas eu de changements dans la situation des pénuries de médicaments. La situation s'est détériorée dans 18 % des pays, et il y a eu des améliorations dans 21% des autres pays³⁶.

Pour lutter contre les pénuries de médicaments, l'EMA a mis en place en 2024 une plateforme : l'EMSP (European Shortages Monitoring Platform). Cette plateforme permet la surveillance et le signalement en temps réel des pénuries de médicaments critiques, une meilleure coordination entre les titulaires d'AMM, les autorités nationales et l'EMA et la mise en place de mesures préventives et correctives pour atténuer l'impact des pénuries sur les patients. L'utilisation de cette plateforme par les titulaires d'AMM et les autorités nationales compétentes est obligatoire depuis le 2 février 2025³⁷.

Les titulaires d'AMM de produits enregistrés via la procédure centralisée doivent utiliser la plateforme pour signaler régulièrement les pénuries de médicaments.

Les autorités nationales compétentes et les titulaires d'AMM doivent soumettre des données sur la disponibilité, l'offre et la demande de médicaments dans des situations nécessitant une surveillance étroite³⁷.

La mise en place de cette plateforme s'inscrit dans le cadre du règlement (UE) 2022/123 du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux qui stipule qu'*« afin de faciliter la prévention, la surveillance et la notification des pénuries de médicaments, l'Agence devrait mettre en place une plateforme informatique, appelée plateforme européenne de surveillance des pénuries, qui est capable de traiter les informations relatives à l'offre et à la demande de médicaments critiques lors d'urgences de santé publique ou d'événements majeurs et, en dehors de ces situations, afin de permettre la notification des pénuries de médicaments susceptibles de donner lieu à des urgences de santé publique ou à des événements majeurs »*³⁸.

Les titulaires d'autorisations d'AMM doivent enregistrer un i-SPOC (Industry Single Point of Contact) qui est un point de contact unique de l'industrie qui informera l'EMA de l'approvisionnement et de la disponibilité des médicaments critiques identifiés dans le cadre d'une « urgence de santé publique » ou d'un « événement majeur »³⁹.

Ce règlement stipule également qu'*« à la suite de la reconnaissance d'une urgence de santé publique ou de la reconnaissance d'un événement majeur, l'Agence établit les plans de prévention et d'atténuation des pénuries, comprenant au moins des informations sur la capacité de production et d'approvisionnement et les sites de production approuvés du médicament fini et des substances actives, les autres sites de production possibles et les niveaux de stock minimaux du médicament »*³⁸.

Ainsi, le 10 septembre 2024, l'EMA a publié des lignes directrices pour l'élaboration de plans de prévention des pénuries (SPP : Shortage Prevention Plan) ainsi que des lignes directrices pour l'élaboration de plans d'atténuation des pénuries (SMP : Shortage Mitigation Plan)^{40,41}.

Ces dernières sont assez similaires aux lignes directrices de l'ANSM pour l'élaboration des PGP. En effet, les informations devant figurer dans les SPP sont des informations relatives au produit, une évaluation des risques, une classification des risques ainsi que les mesures de gestion de pénuries. Dans les SMP, on retrouve les informations du produit, une section sur l'historique des ruptures de stock ainsi qu'une section contenant des mesures proposées pour atténuer les pénuries.

La mise en œuvre des SPP est volontaire, sauf en cas d'urgence de santé publique ou d'événement majeur, ou jusqu'à l'entrée en vigueur d'une nouvelle législation pharmaceutique prévoyant un champ d'application plus large⁴⁰.

La mise en œuvre des SMP est recommandé, mais non obligatoire. Ils doivent être disponibles et soumis seulement s'ils sont demandés par l'autorité compétente⁴¹.

PARTIE 2 : DEMARCHE QUALITE ET GESTION DU RISQUE : APPROCHE THÉORIQUE

I. Concepts fondamentaux

1. Historique et intérêt de la gestion du risque

La notion de gestion de risques dans le domaine industriel a été développée initialement dans les années 1940 par l'armée américaine, dans les secteurs aéronautique et militaire, afin de réduire les sources de variation et prévenir les défaillances potentielles dans la production de munitions. Par la suite, la NASA a également mis en œuvre cette démarche pour sécuriser ses missions Apollo⁴².

Dans le secteur pharmaceutique, l'intégration systématique de l'analyse de risques est bien plus récente. Ce n'est qu'à partir des années 1990, sous l'impulsion de nouvelles exigences réglementaires et de l'évolution des standards qualité, que la gestion des risques a été introduite dans les pratiques industrielles pharmaceutiques⁴³.

La gestion des risques vise à évaluer et à limiter de manière proactive les risques potentiels. Ce processus consiste à identifier les dangers et menaces possibles, puis à mettre en place des mesures pour en réduire la probabilité. En somme, il s'agit d'anticiper les risques avant qu'ils ne se produisent, afin d'adopter des actions préventives qui protègent les ressources et assurent la continuité des activités⁴⁴.

2. Référentiels et normes de gestion des risques en industrie pharmaceutique

a. Les normes ISO

L'ISO est une organisation non gouvernementale créée en 1947. Elle regroupe des experts du monde entier afin de définir les meilleures pratiques à suivre, de la fabrication des biens aux processus de gestion. Contrairement à l'ICH (détaillé en § c. de cette partie), l'ISO n'est pas spécifique au domaine pharmaceutique mais s'applique à de nombreux secteurs comme les transports, la santé, l'énergie les matériaux, l'ingénierie⁴⁵...

A ce jour, l'ISO a publié plus de 25000 normes. Certaines d'entre elles sont éligibles à la certification. Cette dernière est une démarche volontaire qui permet à l'entreprise certifiée de gagner en crédibilité et en confiance. En effet, l'ISO est reconnue mondialement et représente un gage de qualité. L'ISO n'effectue pas de certification et ne délivre pas de certificats, il faut donc faire appel à des organismes de certifications externes⁴⁶.

La norme ISO 31000 intitulée « Management du risque - Lignes directrices » a été publiée initialement en 2009, puis une seconde version a été publiée en 2018. Elle fournit des lignes directrices concernant le management du risque. Cette dernière a pour objectif de favoriser une compréhension commune des risques, de leur nature et des moyens de les gérer à tous niveaux de l'organisation. L'ISO 31000 vise à intégrer la gestion des risques dans la gouvernance, la stratégie, la planification, les politiques, les valeurs et la culture de l'organisation. Cette norme permet aux organisations d'anticiper et de gérer les risques de manière proactive, transformant les défis potentiels en avantages stratégiques⁴⁷.

Cette norme ne peut pas être soumise à la certification, elle fournit simplement des lignes directrices basées sur les meilleures pratiques⁴⁷.

La norme ISO 31073 intitulée « Management du risque - Vocabulaire » et publiée en 2022 complète l'ISO 31000 en fournissant une liste de définitions relatives à la gestion des risques. Comme la norme ISO 31000, cette norme ne peut pas être soumise à la certification⁴⁸.

b. PIC/S Guide PE 009-017

Le PIC/S est une structure créée en 1995 regroupant 56 pays du monde entier. Il a pour objectif d'élaborer des recommandations pour les BPF des médicaments et des principes actifs à usage pharmaceutique, d'être un lieu de formation pour les inspecteurs et de créer un réseau international d'inspecteurs. Il permet un échange d'information et d'expérience en matière de BPF et l'harmonisation internationale des BPF⁴⁹.

Le PIC/S ne fournit que des recommandations, ce sont les membres qui décideront ensuite de les intégrer ou non à leur législation⁴⁹.

Le guide du PIC/S PE 009-017 a été publié pour la première fois en 2000. Il a pour but de fournir un mode d'emploi détaillé pour la mise en œuvre des BPF. Depuis 2009, la notion de gestion des risques qualité a été intégrée dans ce guide, notamment à travers l'annexe 20, qui reprend les principes de la ligne directrice ICH Q9. Cette annexe présente des exemples d'outils et de méthodes pour la gestion des risques qualité, applicables à différents aspects du système qualité pharmaceutique^{50,51}.

c. ICH Q9

Le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques à usage humain est une organisation réunissant des autorités réglementaires et des industriels pharmaceutiques issus de différents pays du monde⁵².

L'ICH a été créé en 1990 à la suite d'initiatives d'harmonisation engagées en Europe dans les années 1980 et de discussions entre l'Europe, le Japon et les États-Unis⁵³.

Le principal objectif de ce conseil est d'élaborer des lignes directrices pour harmoniser les pratiques pharmaceutiques à l'échelle mondiale afin de garantir que les médicaments soient sûrs, efficaces et de qualité⁵².

A ce jour, l'ICH a publié une soixantaine de lignes directrices. Ces dernières sont divisées en quatre catégories : Qualité, Sécurité, Efficacité et Multidisciplinaire⁵⁴.

L'Assemblée de l'ICH regroupe des membres et des observateurs. Les membres ont le droit de vote à l'Assemblée de l'ICH, peuvent proposer des nouvelles lignes directrices, et peuvent participer de manière active (rédaction, création de groupes d'experts). En revanche, les observateurs ne peuvent pas voter et peuvent seulement émettre des commentaires sur certains projets de lignes directrices⁵⁵.

Afin de mettre en place ces lignes directrices, l'ICH suit une procédure composée de 5 étapes :

Tout d'abord, la mise en place d'une ligne directrice est amorcée avec l'approbation par l'Assemblée de l'ICH d'un document de réflexion, un groupe de travail d'experts est ensuite créé⁵⁶.

Etape 1 : Etablissement d'un consensus :

Le groupe de travail d'experts rédige un document technique reprenant les objectifs énoncés dans le document de réflexion. Des rapports sur l'état d'avancement du projet sont régulièrement présentés à l'Assemblée de l'ICH. Lorsqu'un consensus est atteint, les experts techniques du groupe de travail signent le document technique puis ce dernier est soumis à l'Assemblée pour demander son adoption dans le cadre de l'étape 2 du processus de l'ICH⁵⁶.

Etape 2a : Confirmation du consensus sur le document technique :

L'Assemblée examine le document technique rédigé par le groupe de travail d'experts dans l'étape 1, si un consensus suffisant est atteint, le document technique est approuvé pour passer à l'étape suivante⁵⁶.

Etape 2b : Adoption de l'ébauche de la ligne directrice par les membres réglementaires :

Sur la base du document technique, les membres réglementaires de l'ICH prennent les mesures nécessaires pour élaborer l'ébauche de la ligne directrice. Lorsque les membres réglementaires approuvent le projet de ligne directrice, celui-ci peut être soumis à l'étape 3⁵⁶.

Étape 3 : Consultation et discussion sur la réglementation :

Cette étape se divise en trois parties. Dans un premier temps, les lignes directrices ayant atteint un consensus scientifique quittent le cadre de l'ICH pour être soumises à une consultation publique dans les différentes régions de l'ICH (Europe, États-Unis, Japon...). Les autorités de réglementation et les organisations de l'industrie, y compris celles d'autres régions non-membres de l'ICH, peuvent envoyer leurs commentaires.

Ensuite, le groupe de travail d'experts analyse les remarques et les commentaires émis lors de l'étape précédente, il apporte alors les ajustements nécessaires pour parvenir à un consensus final pour obtenir l'ébauche de la ligne directrice⁵⁶.

Enfin, après avoir examiné tous les commentaires issus de la consultation, si le groupe d'experts parvient à un consensus sur une version révisée de la ligne directrice, celle-ci est signée par les experts des membres réglementaires de l'ICH.

Ce document final, appelé projet de ligne directrice de l'étape 3, est alors soumis à l'Assemblée pour demander son adoption officielle à l'étape 4 du processus ICH⁵⁶.

Etape 4 : Adoption d'une ligne directrice harmonisée de l'ICH :

L'étape 4 est atteinte lorsque l'Assemblée convient qu'il existe un consensus suffisant sur le projet de directive.

Le document final de l'étape 4 est adopté par les membres réglementaires de l'ICH de l'Assemblée de l'ICH en tant que ligne directrice harmonisée de l'ICH⁵⁶.

Etape 5 : Mise en œuvre :

Une fois la ligne directrice harmonisée adoptée (étape 4), elle passe directement à l'étape de mise en œuvre.

Chaque région de l'ICH intègre cette ligne directrice dans sa réglementation, en suivant ses procédures nationales ou régionales habituelles⁵⁶.

L'ICH Q9 est une ligne directrice dédiée à la gestion des risques liés à la qualité⁵⁷.

La version initiale de cette ligne directrice a atteint l'étape 4 en novembre 2005. Elle a ensuite été intégrée dans la partie III des BPF (documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication), en mars 2008⁵⁸.

Une version révisée, ICH Q9(R1) a atteint l'étape 4 du processus ICH en janvier 2023 mais n'a pas encore été intégrée aux BPF⁵⁷. Les différences entre l'ICH Q9 et l'ICH Q9(R1) sont illustrées en Annexe 3.

La révision ICH Q9(R1) a pour but d'améliorer l'application pratique de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique. Les changements majeurs sont la gestion de la subjectivité, la disponibilité des produits, la clarification de la formalité, et la prise de décision basée sur les risques⁵⁹.

En effet cette dernière version ajoute une section dédiée reconnaissant explicitement l'impact de la subjectivité dans l'évaluation des risques et propose des stratégies concrètes pour la contrôler. Elle intègre aussi désormais une section détaillée concernant la gestion des risques liés aux pénuries de médicaments et à la chaîne d'approvisionnement. De plus, cette nouvelle version définit clairement les niveaux de formalité dans la gestion des risques, présentant celle-ci comme un continuum plutôt qu'une approche binaire, avec des conseils pratiques sur son application. Par ailleurs, une nouvelle section explique comment structurer et documenter les décisions basées sur l'évaluation des risques. Enfin, d'autres changements ont été mis en place comme des changements terminologiques ("Identification des risques" devient "Identification des dangers"), une intégration des technologies émergentes et de la numérisation, ou encore un renforcement des liens avec d'autres lignes directrices ICH, notamment ICH Q10^{59,60}.

Un aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9 (R1) est présenté en figure 5.

Figure 5 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9 (R1)⁵⁹

a. Initiation d'un processus de gestion du risque qualité

Afin de mettre en place un processus de gestion du risque qualité, l'ICH Q9 (R1) recommande de commencer par définir clairement le problème ou la question liée au risque et d'examiner les hypothèses qui pourraient avoir un impact sur ce risque⁵⁹.

Il convient de rassembler les données et les informations pertinentes (scientifiques, techniques, contextuelles) et de se concentrer sur les dangers potentiels et leurs impacts possibles sur la santé humaine ou animale⁵⁹.

Il est nécessaire de mettre en place une organisation du processus, il faut donc désigner un responsable du processus de gestion du risque et d'allouer les ressources nécessaires (temps, personnel, outils...) ⁵⁹.

Enfin, une planification est essentielle afin de structurer efficacement le processus de gestion du risque. Il convient donc de définir un calendrier clair, d'établir les livrables attendus c'est-à-dire les résultats à fournir et de préciser le niveau de décision requis selon la gravité ou la nature du risque⁵⁹.

b. Appréciation du risque

L'appréciation du risque comprends trois étapes : l'identification du danger, l'analyse de risques et l'évaluation de risques⁵⁹.

L'identification du danger consiste à repérer tous les dangers liés à la question ou au problème de risque. Pour cela, différentes sources d'informations comme de données historiques, des analyses théoriques, des avis d'experts, les préoccupations des parties prenantes sont utilisées. Cette étape revient à se demander quels problèmes pourraient se poser⁵⁹.

L'analyse de risques a pour objectif d'estimer le risque lié aux dangers identifiés. Pour cela, deux facteurs sont généralement combinés : la probabilité que le problème survienne et la gravité des conséquences si le problème arrive. Il est également possible de prendre en compte la détectabilité, c'est-à-dire la capacité à repérer le problème avant qu'il ne cause un dommage. L'analyse de risques peut être faite de manière qualitative ou quantitative⁵⁹.

L'évaluation du risque compare le risque évalué à des critères ou seuils prédéfinis pour décider s'il est acceptable ou non. La qualité des données utilisées est primordiale pour avoir obtenu une évaluation fiable. Il est donc important de rendre explicite les hypothèses et les incertitudes liées à l'évaluation car elles affectent la confiance dans les résultats. Les incertitudes peuvent provenir de connaissances incomplètes, de variabilité des processus ou encore de difficultés à détecter certains problèmes. Le résultat de l'évaluation peut être quantitatif (un chiffre ou une probabilité précise) ou qualitatif (avec un classement comme « haut », « moyen » ou « bas », souvent basé sur un score de risque⁵⁹.

c. Maîtrise du risque

Après avoir déterminé le niveau de risque, il est alors possible d'engager la maîtrise du risque. Cette étape comprend la réduction du risque et l'acceptation du risque⁵⁹.

La réduction du risque a pour but de mettre en œuvre des actions visant à diminuer la probabilité et/ou la gravité d'un dommage. Pour cela il est possible d'utiliser des mesures pour rendre les dangers plus détectables. Il est nécessaire faire une analyse coût/bénéfice afin de sélectionner une stratégie adaptée et d'ajuster l'effort selon l'importance du risque identifié. Cependant, il faut veiller à ce que les mesures correctives ne créent pas de nouveaux risques. Il peut donc être judicieux de réévaluer le risque après l'application de ces mesures correctives⁵⁹.

L'acceptation du risque consiste à reconnaître qu'il reste un risque mais ce dernier est jugé acceptable dans un contexte donné. Dans certains cas, même en appliquant les meilleures pratiques de gestion des risques, il n'est pas possible d'éliminer totalement le danger. Il est alors admis que le risque a été réduit autant que possible et qu'un compromis acceptable a été atteint, en fonction de critères propres à chaque situation⁵⁹.

d. Revue du risque

La revue du risque nécessite la mise en place d'un dispositif de suivi et de révision afin de prendre en compte l'évolution des connaissances et des retours d'expérience. Une fois le processus de gestion des risques mis en place, il est nécessaire de maintenir ce dernier actif et adaptable à de nouveaux événements. Ces derniers peuvent être planifiés (résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non planifiés (cause/origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence des examens est dépendante du niveau de risque⁵⁹.

e. Communication relative au risque

La communication relative au risque a pour but de partager les informations entre les personnes responsables de la décision et les autres intervenants. Ces échanges peuvent avoir lieu à n'importe quelle étape du processus de gestion du risque⁵⁹.

II. Outils d'analyse de risques

1. Analyse préliminaire des risques

L'analyse préliminaire des risques est un outil permettant de réaliser une analyse de risques de manière macroscopique et rapide. Elle permet une identification et une évaluation proactives des risques potentiels dès les premières phases d'un projet. C'est donc un outil utilisé au début de la conception d'un système, projet ou opération. Elle vise à anticiper les problèmes potentiels avant qu'ils ne surviennent, à définir et orienter les stratégies d'atténuation des risques, elle peut également être utilisée comme une analyse initiale pour des analyses de risques plus détaillées^{61,62}.

Afin de mettre en place une analyse préliminaire des risques, la première étape consiste à définir le champ d'application et les objectifs. Cela a pour but d'établir des limites claires et des objectifs précis pour cadrer le projet, de s'assurer que les rôles et les responsabilités de chaque personne soient définis afin d'obtenir une mise en œuvre efficace. Il est nécessaire d'impliquer toutes les parties prenantes dès la phase de planification et d'établir un cahier des charges pour formaliser les objectifs et garantir le respect des limites établies^{61,62}.

Une fois le périmètre établi, la seconde étape vise à recueillir les informations et les données pertinentes. Pour cela, il faut collecter des données techniques et contextuelles sur les processus, matériaux, équipements et environnement du système en s'appuyant sur diverses sources fiables comme par exemple des spécifications d'équipement, des rapports d'incidents, des entretiens d'experts, des normes industrielles... Il est nécessaire d'organiser les données de manière structurée idéalement dans des bases de données numériques^{61,62}.

La suite du processus implique l'identification des risques potentiels en organisant des séances de brainstorming pour analyser les pratiques actuelles et les incidents passés. L'objectif est d'identifier les risques internes et externes qui pourraient survenir^{61,62}.

Lorsque les risques sont identifiés, il est nécessaire de faire une évaluation qualitative de l'ampleur des préjudices ou dommages possibles qui résultent de ces risques et d'établir un classement relatif du danger en combinant la gravité et la probabilité d'apparition en utilisant une matrice des risques^{61,62}.

Enfin, une fois les risques identifiés et évalués, il convient de mettre en place des mesures d'atténuation des risques et d'évaluer l'efficacité de ces dernières en mettant en place des tests ou des simulations, en réalisant des exercices pratiques pour évaluer les réponses aux risques dans des conditions réalistes et en intégrant les retours d'expérience afin d'améliorer et d'ajuster les mesures existantes^{61,62}.

L'analyse préliminaire des risques devra ensuite être revue périodiquement afin de s'assurer qu'elle est toujours pertinente et efficace à long terme. Tout élément nouveau et impactant l'analyse devra être pris en compte pour mettre à jour cette dernière^{61,62}.

2. Risk Ranking and Filtering

Cette méthode a pour objectif de cartographier les risques afin d'identifier les actions prioritaires. C'est un outil particulièrement adapté pour comparer et gérer un portefeuille de risques complexes qui s'appuie sur une décomposition structurée des risques en scénarios spécifiques, eux même composés d'éléments distincts⁶³.

Avant de mettre en place une analyse de risques Risk Ranking et Filtering, il est nécessaire de définir la question de risque et le périmètre du système. Répondre à cette question représente l'objectif final de l'évaluation des risques⁶³.

Une fois la question de risque et le périmètre établis, il faut définir les thèmes principaux et les sous-thème en lien avec cette question. Les thèmes principaux sont de grandes catégories de facteurs de risque directement liés à la question de risque. Les sous-thèmes représentent les facteurs spécifiques qui influencent directement le risque associé à un thème principal⁶³.

Ensuite, il convient d'établir les critères d'évaluation. Au minimum ces critères doivent permettre d'évaluer l'occurrence et la sévérité des scénarios de risque associés aux différentes composantes du risque⁶³.

Lorsque les critères d'évaluation sont identifiés, un modèle de cotation peut être élaboré afin d'intégrer tous les critères et de produire un score de risque unique. En général, ces modèles utilisent des méthodes multiplicatives ou additives pour calculer le niveau de risque. Très souvent, les critères sont pondérés en fonction de leur importance relative dans le risque global⁶³.

Le modèle de cotation est ensuite testé avec un nombre limité d'exemple afin de valider son efficacité et de faciliter la revue et l'adhésion des parties prenantes. Plus les critères utilisés sont fondés sur des données mesurables, plus les sessions de cotation seront rapides et objectives. Dans le cas où certains critères sont de nature subjective, il est important d'établir des règles communes au sein du groupe de travail afin de standardiser la manière d'atteindre un consensus⁶³.

Les scores finaux attribués à l'ensemble des systèmes inclus dans le périmètre vont permettre d'obtenir un classement numérique simple. Cela facilite le tri et la hiérarchisation des risques⁶³.

Lorsque les risques sont hiérarchisés, il convient de cibler plus précisément le périmètre de la gestion des risques en réduisant sélectivement les mesures de contrôle pour les systèmes à faible risque et en renforçant les contrôles pour les systèmes à risque élevé. Il est donc nécessaire de définir de manière consensuelle des seuils d'action⁶³.

Il est important de réévaluer les scores des systèmes au fur et à mesure, que les options d'atténuation soient mises en œuvre ou que certains facteurs évoluent. Il est également essentiel de recueillir des scores croisés entre systèmes pour les sous-thèmes et les critères d'évaluation afin d'évaluer en continu si les bons critères sont pris en compte. A long terme, le retour d'expérience opérationnel doit confirmer que les étapes d'évaluation et de contrôle répondent adéquatement à la question de risque. Il est aussi important de prendre en compte que de nouveaux risques peuvent émerger des pratiques de contrôles des risques⁶³.

Dans les cas où l'approche de classement et de filtrage sert de base à une décision « GxP » ou à toute autre autorisation réglementée, la démarche doit être documentée dans une procédure opérationnelle standard. Il n'est pas toujours nécessaire d'inclure les étapes détaillées de cotation ou les algorithmes dans la procédure, mais ceux-ci doivent être consignés dans un rapport contrôlé⁶³.

3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités

Cet outil a pour objectif d'identifier les modes de défaillances potentielles d'un système ou d'un équipement et de hiérarchiser ces défaillances selon leur niveau de criticité afin de les maîtriser⁶⁴.

C'est un outil structuré qui permet de traiter les deux phases clés du processus de management des risques qualité de l'ICHQ9 : l'appréciation et la maîtrise des risques. Cependant, c'est un outil consommateur de ressources et de temps qui peut s'avérer difficile et fastidieux dans le cas de systèmes complexes. Cette méthode est applicable à des processus comme à des équipements, procédés, à l'identification des paramètres critiques d'un procédé ou pour des techniques d'analyse préventive⁶⁴.

L'AMDEC s'appuie sur 3 facteurs pour déterminer la criticité d'un système : la gravité, la fréquence d'apparition et la détectabilité⁶⁴.

La gravité (ou la sévérité) est une évaluation de l'importance de l'effet de la défaillance potentielle sur le bon fonctionnement du système ou de son environnement⁶⁴.

La fréquence d'apparition est une évaluation de l'occurrence d'une défaillance⁶⁴.

La détectabilité est la capacité de déceler ou déterminer l'existence, la présence ou un fait d'un danger⁶⁴.

Il est nécessaire d'établir une grille de cotation pour chacun de ces 3 facteurs⁶⁴.

La mise en place d'une AMDEC nécessite une dizaine d'étapes. Comme pour les outils précédents, il est indispensable de commencer par définir clairement l'objectif de l'analyse et de délimiter le périmètre de l'étude⁶⁴.

Il faut ensuite identifier les acteurs clés notamment le demandeur et le décideur de l'étude et créer un groupe de travail pluridisciplinaire encadré par un animateur indépendant du système étudié⁶⁴.

L'étape suivante consiste à réaliser une analyse fonctionnelle c'est-à-dire décomposer le système en sous-systèmes et composants et identifier les fonctions principales et les contraintes de chaque élément⁶⁴.

Une fois l'analyse fonctionnelle effectuée, il faut réaliser une analyse qualitative des défaillances en identifiant les modes de défaillance, leurs causes et leurs effets puis une analyse quantitative des risques, pour cela il faut évaluer la gravité, la fréquence d'apparition et la détectabilité afin de calculer le Nombre Prioritaire de Risque (NPR) qui est égal au produit de la gravité, de la fréquence d'apparition et de la détectabilité⁶⁴.

Les modes de défaillances ayant désormais chacun un NPR établi, il convient de déterminer le NPR critique, c'est-à-dire le NPR au-dessus duquel il sera nécessaire de mettre en place des actions préventives et/ ou correctives⁶⁴.

Il faudra alors élaborer un plan d'action en identifiant les intervenants et leurs missions, les modalités de ces dernières et les délais associés puis mettre en place des plans d'action, réaliser un suivi et enfin vérifier l'efficacité des actions mises en place en évaluant les résultats obtenus⁶⁴.

4. Hazard Analysis and Critical Control Points

L'Hazard Analysis and Critical Control Points est un outil moins utilisé dans l'industrie pharmaceutique que les outils précédents. Il est le plus souvent utilisé dans l'industrie agroalimentaire. Il vise à assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués en s'orientant sur les risques générés par des agents biologiques, chimiques et physiques. Cet outil se limite à l'analyse de risques de contamination (biologique, chimique, physique) et ne permet pas de quantification des risques, cependant c'est un outil reconnu par les autorités (ICH Q9 et ICH Q9 (R1))^{59,60,65}.

Il est particulièrement adapté pour des procédés de fabrication stériles, de traitement des risques de contaminations (fabrication, conditionnement primaire...) et lors de transfert de procédé d'un site à un autre afin de s'assurer que les CCP restent les mêmes et sont toujours maîtrisés⁶⁵.

L'objectif est d'identifier des CCP (Critical Control Point), c'est-à-dire des points de contrôle critiques. Un CCP est une opération (pratique, procédé, procédure...) au niveau de laquelle une maîtrise peut être exercée pour obtenir une réduction du risque jusqu'à un niveau jugé acceptable. Un CCP est significatif seulement s'il permet la gestion du risque de la manière souhaitée, c'est une opération dont la non-maitrise entraîne un risque inacceptable sans possibilité de correction ultérieure⁶⁵.

La méthodologie HACCP peut s'appliquer à tout danger pour la santé notamment à des contaminations biologiques (parasites, virus, bactéries pathogènes, toxines), à des contaminations chimiques (allergènes, polluants, résidus de médicaments, pesticides, agents chimiques) ou à des contamination physiques (corps étrangers, particules (verre, métal, bois, fibre))⁶⁵.

D'après l'ICH Q9 (R1), la mise en place d'une HACCP se compose de 7 étapes⁵⁹.

Premièrement, après avoir défini l'objectif de l'étude et son périmètre, il faut analyser les dangers en identifiant tous les dangers potentiels (biologiques, chimiques, physiques) à chaque étape du processus⁵⁹.

Ensuite, il est nécessaire de déterminer les CCP en identifiant les étapes du processus où la maîtrise est essentielle pour la sécurité et d'établir les limites critiques⁵⁹.

L'étape suivante consiste à mettre en place un système de surveillance c'est-à-dire définir comment et à quelle fréquence les CCP seront surveillés et attribuer les responsabilités et les moyens de contrôle⁵⁹.

Il faut également prévoir des actions correctives pour chaque CCP, établir un système de vérification et mettre en place un système d'enregistrement pour documenter toutes les étapes : analyses, contrôles, actions correctives, vérifications et assurer la traçabilité du système⁵⁹.

5. Hazard Operability Study

L'Hazard Operability Study a pour objectif d'établir un examen détaillé des composants d'un système pour déterminer ce qui se produirait si ces composants devaient fonctionner en dehors de leur mode normal d'utilisation. C'est une analyse systématique de la potentialité et des conséquences d'une dérive des paramètres du système⁶⁶.

L'HAZOP est un outil accessible et facile à mettre en œuvre qui permet une approche structurée et logique, cependant il ne permet pas de hiérarchiser les risques ni d'étudier deux paramètres simultanément et nécessite d'avoir des paramètres mesurables⁶⁶.

Il est principalement utilisé pour des procédés de fabrication, des équipements, de locaux et pour l'évaluation des risques liés à la sécurité des procédés⁶⁶.

La mise en œuvre d'une HAZOP débute par la définition de l'objectif de l'étude et de son périmètre et par la constitution d'une équipe pluridisciplinaire⁶⁶.

Ensuite, il est nécessaire de décrire les différentes fonctions d'un système en définissant un PID (Piping and Instrumentation Diagram) qui est un schéma ou un plan détaillé des installations⁶⁶.

L'étape suivante consiste à définir pour chaque paramètre de fonctionnement du système des comportements anormaux ou des déviations du paramètre à travers une liste de « mots-guides » comme par exemple « plus », « moins », « haute », « basse », « avant », « après » ... Il est également nécessaire de repérer les nœuds, ce sont des sections de l'ensemble du processus où des changements de produisent et doivent être examinés⁶⁶.

Il faut ensuite contrôler les dérives et assurer un suivi de sécurité en mettant en place des mesures d'atténuation ou d'élimination des dangers puis communiquer les résultats avec le personnel concerné⁶⁶.

6. Arbre de défaillance

L'arbre de défaillance a pour objectif d'identifier les causes d'un événement redouté. Il consiste à rechercher des enchaînements et des combinaisons d'évènement pouvant le provoquer. Il est principalement utilisé pour l'analyse de causes techniques ou opérationnelles pouvant provoquer des situations contraires à un objectif spécifié, en particulier de sécurité ou de disponibilité sur un système simple et pour l'analyse des causes racines liées à un accident. C'est un outil visuel qui permet d'analyser des combinaisons de causes, cependant il n'est pas applicable à un processus complet et ne permet pas de réaliser de cotation^{67,68}.

L'élaboration de l'arbre de défaillance commence par la définition de l'évènement indésirable. Ce dernier doit être précis, observable et critique^{67,68}.

Ensuite, il convient d'identifier les conditions nécessaires et suffisantes pour que cet évènement se produise. Ce sont les défaillances immédiates qui causent directement l'évènement. Il est nécessaire de lister les éléments sans lesquels l'évènement indésirable ne peut pas se produire puis il faut relier les évènements entre eux à l'aide de portes logiques comme par exemple « ET » : toutes les conditions doivent être présentes, « OU » : une seule condition suffit à la survenue de l'évènement^{67,68}...

Il faut poursuivre cette méthodologie jusqu'à atteindre les causes profondes c'est-à-dire lorsque l'évènement est suffisamment détaillé ou que les causes de plus bas niveau sont connues et que leur probabilité peut être attribuée^{67,68}.

Un tableau récapitulatif de ces différents outils est disponible en Annexe 4.

III. Principes et outils d'amélioration continue

1. Définition et principes de l'amélioration continue

L'amélioration continue correspond à un processus permanent d'amélioration des produits, des services ou des processus, par le biais d'améliorations progressives ou d'améliorations majeures. Ces efforts peuvent viser des améliorations graduelles au fil du temps ou des améliorations significatives réalisées de manière ponctuelle⁶⁹.

La norme ISO 9001:2015 relative aux systèmes de management de la qualité définit l'amélioration continue comme une « activité récurrente menée pour améliorer les performances »⁷⁰.

La notion d'amélioration continue a émergé dans les années 1950 avec la méthode « Kaizen » créée par l'industriel automobile japonais Toyota. Cette méthode a pour but d'éliminer le gaspillage et vise à rechercher la perfection en optimisant les ressources disponibles⁷¹.

Depuis, de nombreux outils d'amélioration continue ont été développés.

2. La Méthode Plan Do Check Act (PDCA)

La méthode PDCA, également connue sous le nom de cycle de Deming ou roue de Deming est une approche fondamentale de gestion de la qualité et d'amélioration continue largement utilisée dans le domaine industriel⁷². Cette méthode repose sur un processus cyclique composé de quatre étapes interdépendantes : Planification (Plan), Réalisation (Do), Vérification (Check), et Agir (Act) illustrée en figure 6.

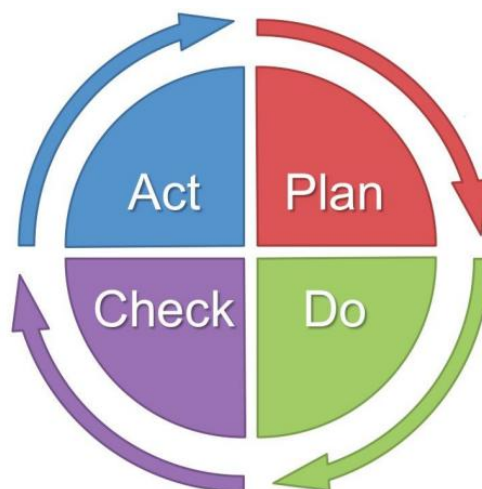


Figure 6 : Cycle de Deming⁷³

La première étape, la planification (Plan), consiste à définir clairement les objectifs à atteindre et à concevoir un plan d'action détaillé pour les réaliser. Cela implique l'identification des problèmes à résoudre, l'établissement d'objectifs spécifiques, la planification des activités nécessaires et la définition des critères de succès⁷².

Une fois le plan établi, la phase suivante, réalisation (Do), consiste à mettre en œuvre les actions prévues selon le plan établi. Cela implique de suivre les processus définis, de collecter des données pertinentes et de mettre en place les mesures nécessaires pour atteindre les objectifs fixés⁷².

On retrouve ensuite la phase de vérification (Check), au cours de laquelle les résultats obtenus sont évalués par rapport aux objectifs fixés. Cette étape permet de déterminer si les actions entreprises ont été efficaces et si les objectifs ont été atteints. Elle peut également mettre en évidence des écarts ou des problèmes nécessitant une attention particulière⁷².

Enfin, dans la phase d'action (Act), des mesures correctives et préventives sont prises en fonction des résultats de l'évaluation. Cela peut inclure des ajustements aux processus existants, des modifications, des plans d'action ou des améliorations continues pour mieux répondre aux besoins et aux attentes⁷².

La méthode PDCA repose sur le principe dans lequel chaque cycle permet d'apprendre, de s'ajuster et de progresser vers l'excellence opérationnelle. Elle offre un cadre structuré pour résoudre les problèmes, optimiser les processus et promouvoir une culture d'amélioration continue au sein des organisations⁷².

3. Le 6 Sigma

Le 6 Sigma est une démarche d'amélioration continue qui a pour objectif de réduire la variabilité d'un processus et de minimiser le nombre de défauts⁷⁴.

Le 6 Sigma utilise la méthodologie Define Measure Analyze Improve Control (DMAIC) qui repose sur 5 étapes : définir, mesurer, analyser, améliorer et contrôler comme l'illustre la figure 7.

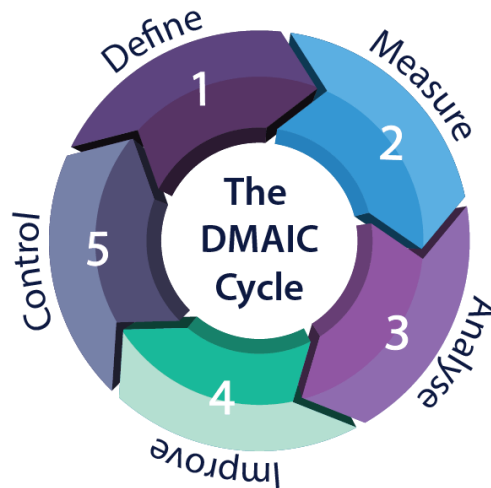


Figure 7 : Méthode DMAIC (6 Sigma)⁷⁵

La première étape (Define) consiste à définir le problème rencontré, à définir les bénéfices du projet, à identifier le client ou l'utilisateur impacté et à définir les objectifs du projet ainsi que de constituer l'équipe en charge du projet⁷⁶.

La seconde étape (Measure) a pour objectif de collecter des données (temps, nombre d'erreurs, coûts...), et à évaluer la performance actuelle. Au cours de cette étape, il est nécessaire de lister les causes potentielles du problème rencontré, de définir des indicateurs de performance et d'établir une cartographie détaillée du processus⁷⁶.

Ensuite, la troisième étape (Analyse) consiste à rechercher les causes racines des dysfonctionnements en utilisant des outils d'analyse comme les 5 pourquoi, le diagramme d'Ishikawa ou encore une analyse de Pareto⁷⁶.

L'étape suivante (Improve) a pour but de mettre en œuvre des solutions correctives en ajustant, testant et validant ces dernières⁷⁶.

Enfin, la dernière étape (Control) vise à standardiser les nouvelles pratiques, à mettre en place des indicateurs de suivi afin d'éviter le retour au problème initial⁷⁶.

4. Le 5S

Le 5S, illustré en figure 8, est une méthode japonaise qui signifie « Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke » que l'on peut traduire par « Trier, Ranger, Nettoyer, Standardiser, Suivre ». Cette méthode a pour objectif d'améliorer la propreté et l'ordre dans l'environnement de travail^{77,78}.

Le 5S permet de réduire le temps perdu à chercher du matériel, d'améliorer la sécurité, d'augmenter la qualité et la performance et d'impliquer le personnel dans l'amélioration continue^{77,78}.



Figure 8 : Méthode 5S⁷⁹

5. Le Lean

Le Lean est une philosophie de management japonaise et une méthode d'organisation du travail dont l'objectif principal est de créer de la valeur pour le client en éliminant les gaspillages dans les processus. Un gaspillage correspond à un élément sans valeur ajoutée pour le client.

Cette méthode identifie 7 types de gaspillages qui sont les compétences non exploitées, les mouvements ou les transports inutiles, le temps d'attente, la surproduction, la surqualité et les défauts⁸⁰.

PARTIE 3 : INTEGRATION D'UNE ANALYSE DE RISQUES DANS LES PLANS DE GESTION DES PENURIES A L'AIDE DE LA METHODE PCDA : CAS PRATIQUE AU SEIN D'UN LABORATOIRE EXPLOITANT

I. Conception et validation de la méthode d'analyse de risques (Plan)

1. Contexte et objectif

a. Limites des PGP actuels

Les PGP actuellement en place au sein du laboratoire ont été établis sur la base des lignes directrices publiées par l'ANSM en 2021³¹.

Ces PGP comportent tous les éléments relatifs à l'appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock.

En effet, les PGP actuels fournissent des informations détaillées sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives en mentionnant les sites de fabrication de la substance active en précisant s'il existe d'autres sites enregistrés et s'ils sont actifs ou non.

Les PGP comportent également des informations sur la fabrication et sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini en précisant le lieu de fabrication, le lieu de conditionnement, de contrôle, de certification et de distribution de la spécialité tout en indiquant s'il existe plusieurs sites enregistrés pour chaque étape et si ces sites sont actifs ou non.

Enfin, au sein des PGP, se trouvent des informations relatives à des éléments de marché, à la variabilité et aux volumes de ventes.

Cependant, malgré toutes ces informations, aucune conclusion sur le profil global de risque de la spécialité n'est formalisée.

b. Enjeux et nécessité d'une amélioration continue des PGP

La mise en place d'une démarche d'amélioration continue appliquée aux PGP répond à des enjeux à la fois réglementaires et opérationnels.

D'un point de vue réglementaire, l'ANSM impose la mise en place d'une analyse de risques dans les PGP afin d'anticiper au mieux les situations de rupture de stock. Les PGP existants couvriraient tous les éléments à prendre en compte pour l'analyse de risques mais leur structure n'est pas suffisamment formalisée selon l'approche analytique attendue. Cette démarche est donc indispensable afin de renforcer la lisibilité et la conformité aux exigences actuelles.

D'un point de vue opérationnel, l'analyse de risques permettra la hiérarchisation des produits les plus à risque au sein du portefeuille de MITM en établissant un classement selon le niveau d'exposition au risque de rupture de stock. De plus, cela permettra de prioriser les actions correctives et/ou préventives grâce à l'identification des produits les plus vulnérables.

2. Méthodologie d'élaboration de l'analyse de risques

a. Appui sur les lignes directrices de l'ANSM

Afin d'accompagner les laboratoires pharmaceutiques dans l'élaboration des PGP, l'ANSM a publié en 2021 des lignes directrices pour préciser les informations devant figurer dans les PGP³¹. Dans ces dernières et comme évoqué précédemment, l'ANSM précise entre autres les critères devant être pris en compte pour l'appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock. Ces critères sont les suivants :

- Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité.
- Identification, analyse et évaluation sur la fabrication du produit fini.
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini.
- Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Dans un premier temps, la mise en place de l'analyse de risques s'est donc appuyée sur ces critères.

b. Appui sur les recommandations du Leem

Le Leem est une organisation professionnelle regroupant 280 entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique opérant en France⁸¹.

Le Leem joue un rôle essentiel dans la défense des intérêts du secteur auprès des autorités publiques et des institutions de santé. Cette organisation collecte et diffuse des informations stratégiques sur l'industrie pharmaceutique française. Il assure également la promotion de l'importance économique et sanitaire du secteur pharmaceutique, coordonne les efforts communs sur des questions de recherche, de réglementation et d'accès aux médicaments, et contribue à l'établissement de normes éthiques pour l'ensemble de l'industrie⁸¹.

Afin de diminuer le nombre de disparités en termes de qualité de contenu entre les PGP des différents laboratoires, le Leem a publié en 2019 des recommandations sur les informations pouvant être intégrées aux PGP⁸².

Ce document fournit des indications concernant le contenu des PGP, ce dernier s'organise en 6 sections qui sont les informations générales sur le produit, les éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risques, les mesures en place pour prévenir et gérer les ruptures de stock, les mesures envisagées à moyen terme, la périodicité de revue du PGP et le référencement du document⁸².

Enfin, il est possible de retrouver dans ce document un tableau intitulé « support à l'évaluation du risque de tension ou rupture d'approvisionnement entre les fournisseurs et l'exploitant ». Ce tableau fournit une liste non exhaustive de critères à prendre en compte en fonction des éléments de fragilités / causes possibles de rupture, ainsi que des propositions de définition des niveaux de risque⁸².

c. Benchmark des pratiques d'autres laboratoires

Dans un second temps, un état des lieux des pratiques relatives aux PGP mises en œuvre dans d'autres laboratoires pharmaceutiques a été réalisé. Cette étude a porté sur les PGP de six laboratoires distincts, dans le but d'identifier les bonnes pratiques en matière d'analyse de risques.

Les méthodologies d'analyse de risques mises en œuvre dans chaque laboratoire, ainsi que les critères retenus et les systèmes de cotation utilisés, ont ensuite été comparés.

Concernant les outils d'analyses de risque utilisés, parmi les six laboratoires étudiés, quatre utilisaient une méthodologie de type Risk Ranking et Filtering. Les deux autres laboratoires n'utilisaient pas d'outils d'analyse de risques. L'un d'entre eux procédait à un recensement des risques pouvant conduire à une rupture d'approvisionnement en associant pour chaque risque identifié une mesure de réduction du risque. Le second laboratoire procédait à l'inventaire des sites de fabrication de la substance active et du produit fini ainsi que des lieux de conditionnement, de contrôle, de libération et de stockage/distribution de la spécialité et il reprenait également les quatre critères définis par les lignes directrices de l'ANSM, à compléter uniquement en cas de risque identifié pour l'un de ces éléments.

En ce qui concerne les critères retenus et les systèmes de cotation utilisés, sur les quatre laboratoires utilisant un outil d'analyse de risques, trois d'entre eux s'appuyaient sur les critères définis dans les lignes directrices pour l'élaboration des PGP de l'ANSM.

Ces trois laboratoires déclinaient les critères de l'ANSM en sous-critères.

Le critère « Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité » était notamment décliné en plusieurs sous-critères comme :

- La disponibilité des composants et intermédiaire
- La robustesse/sensibilité du procédé
- La fiabilité du fournisseur de principe actif : organisation, historique et niveau de qualité
- La capacité et la flexibilité du fournisseur : historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement en cas d'incident qualité ou de besoins additionnels
- L'existence ou non de fournisseurs alternatifs rapidement utilisables.

Le critère « Identification, analyse et évaluation sur la fabrication du produit fini » était divisé en sous critères comme :

- La disponibilité des composants et intermédiaires
- Le type de production
- La robustesse/ sensibilité du processus de fabrication du produit fini
- La durée du cycle de production
- L'historique des déviations et des défauts qualité
- Les points sensibles du stockage et du transport

Le critère « Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d’approvisionnement et de distribution du produit fini » était décliné en critères comme :

- La clarté/complexité de la supply chain
- Le nombre de sites intervenants
- L’existence ou non de sites alternatifs/actifs/enregistrés
- La complexité de la chaîne de distribution
- La nécessité ou non d’un type de transport spécifique.

Enfin, le dernier critère « Identification, analyse et évaluation d’autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes) » était divisé en sous critères comme :

- La variabilité des ventes globales/impact de fluctuations sur l’approvisionnement destiné à la France
- La variabilité des ventes (saisonnalité, exposition à des pics de consommation...)
- L’existence ou non de produits d’autres laboratoires dont la rupture aurait un impact important sur le produit considéré
- La quantité/nombre de lots sur le marché français (impact sur le risque de rupture en cas de rappel de lot)

Chacun de ces sous-critères était utilisé pour attribuer un score pour chacun des quatre critères de l’ANSM afin de calculer un score global pour chaque spécialité et ainsi permettre une conclusion sur le profil de risque du produit.

Le quatrième utilisait trois autres critères : « la criticité patient » en prenant en compte la gravité en cas de non-disponibilité du produit et les alternatives thérapeutiques disponibles, un critère « marché » qui prenait en compte le nombre de jour de rupture durant l’année précédente et le nombre de parts de marché et enfin un critère « temps » prenant en considération de nombreux facteurs sur les thématiques organisationnelle, de qualité, de supply chain et de demande marché des produits MITM. Chaque critère était noté selon une grille de cotation préétablie. Enfin, à partir du score global de la spécialité, ce laboratoire établissait une conclusion sur le profil de risque du produit en le classant soit comme à risque existant soit comme présentant un risque élevé.

3. Construction de l'analyse de risques

a. Choix de la méthode d'analyse de risques

Concernant la méthodologie d'analyse de risques, les six outils décrits dans l'ICH Q9 ont été étudiés afin de déterminer celui le plus adapté au contexte.

Premièrement, l'attention a été portée sur l'analyse préliminaire des risques : bien que cet outil permette une analyse macroscopique rapide, il est principalement conçu pour être utilisé dès les premières phases d'un projet et vise à anticiper les problèmes potentiels avant qu'ils ne surviennent. Il n'est donc pas optimal pour l'analyse continue d'un portefeuille de produits existants et la gestion dynamique des risques de rupture de stock qui nécessite une évaluation régulière et comparative.

Ensuite, l'AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités) a été étudiée : malgré sa capacité à hiérarchiser les défaillances selon leur niveau de criticité, l'AMDEC est décrite comme un outil consommateur de ressources et de temps qui peut s'avérer difficile et fastidieux dans le cas de systèmes complexes. Son approche orientée vers l'analyse des modes de défaillance techniques la rend moins pertinente pour l'évaluation multifactorielle des risques de rupture de stock qui impliquent des facteurs variés comme la demande marché, la supply chain et les contraintes de production.

L'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) est un outil qui se limite à l'analyse de risques de contamination (biologique, chimique, physique) et ne permet pas de quantification des risques. Son champ d'application très spécifique, principalement utilisé dans l'industrie agroalimentaire, ne correspond pas aux besoins d'analyse des risques de rupture de stock qui nécessitent une évaluation plus large des facteurs commerciaux et logistiques.

L'HAZOP (Hazard Operability Study) : est un outil accessible et facile à mettre en œuvre mais il ne permet pas de hiérarchiser les risques ni d'étudier deux paramètres simultanément et nécessite d'avoir des paramètres mesurables. Cette limitation est particulièrement problématique pour l'analyse des risques de rupture de stock qui implique l'interaction de multiples facteurs, dont certains peuvent être qualitatifs.

Enfin, l'arbre de défaillance n'est pas applicable à un processus complet et ne permet pas de réaliser de cotation. De plus, étant conçu pour identifier les causes d'un événement redouté spécifique, il ne permet pas une analyse comparative de multiples produits et situations de risque simultanément, ce qui est essentiel pour la gestion d'un portefeuille de produits.

Une méthodologie RRF, comme celle utilisée dans les autres laboratoires, a donc été retenue.

En effet, l'objectif spécifique de cet outil est de cartographier et de hiérarchiser les risques, ce qui est particulièrement adapté pour des portefeuilles complexes. De plus, il permet une certaine flexibilité dans la définition et la pondération des critères de cotation. Enfin, il donne des résultats quantitatifs ce qui facilite la prise de décision et la priorisation des actions.

b. Présentation des critères retenus

Concernant les critères pris en compte, les quatre critères définis par l'ANSM ont été retenus, puis déclinés en sous-critères comme illustré dans le tableau 1.

De plus, seuls des critères relevant de l'autonomie de l'établissement exploitant ont été retenus, afin de garantir un accès simple et direct aux données, ce qui a conduit à un total de neuf critères.

Pour le critère « Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composant critiques de la spécialité », Un seul sous-critère a été défini, il s'agit du nombre de site de fabrication de la substance active.

Pour le critère « Identification, analyse et évaluation sur la fabrication du produit fini », 3 sous-critères ont été retenus, à savoir :

- Le nombre de site de fabrication du produit fini
- La complexité de production
- L'historique des notifications de défaut qualité à l'ANSM sur les 3 dernières années

Concernant le critère « Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini », 4 sous-critères ont été sélectionnés qui sont les suivants :

- Le critère de conservation du produit fini
- Le lieu de fabrication du produit fini (au sein de l'UE ou hors UE)
- Le nombre d'intervenants pendant la production
- Le nombre d'intervenants pendant la distribution.

Enfin, pour le critère « Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes) » qu'il a été décidé d'intituler « Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque » pour davantage de cohérence, 1 seul sous-critère a été retenu, il s'agit de la saisonnalité du produit.

Approvisionnement et fabrication des substances actives	Fabrication du produit fini	Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini	Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture
Nombre de sites de fabrication	Nombre de sites de fabrication	Contraintes de conservation	Saisonnalité du produit
	Complexité de production	Lieu de fabrication (UE / hors UE)	
	Historique de défauts qualité (ANSM, 3 ans)	Nombre d'intervenants en production	
		Nombre d'intervenants en distribution	

Tableau 1 : Critères et sous-critères retenus pour l'analyse de risques

c. Présentation des critères non retenus

Certains critères auraient été particulièrement pertinents pour l'analyse de risques ; toutefois, l'accessibilité de l'information au niveau de l'établissement exploitant étant complexe, au vu du nombre de produits MITM du portefeuille, ils n'ont pas été retenus.

Parmi ces critères, figure le nombre de lots sur le marché français. Ce critère semblait pertinent car en cas de rappel de lot, le nombre de lots actuellement sur le marché français va grandement affecter le risque de rupture de stock. En effet, si un grand nombre de lots circulent sur le marché, alors le retrait de l'un d'entre eux n'affectera que peu les stocks disponibles car il y a de nombreux autres lots disponibles. A l'inverse, s'il y a peu de lots sur le marché, un rappel de lots entraînerait le retrait d'une grande partie du stock disponible ce qui augmenterait la probabilité de rupture de stock. Cependant, ces informations s'avérant complexes à obtenir et à exploiter de façon robuste (les lots de semi-finis pouvant être conditionnés en plusieurs présentation, la quantité de boîtes d'un lot à l'autre pour le marché France peut varier), ce critère n'a pas été pris en compte.

De même, l'historique des défauts qualité liés à la matière première n'a pas été retenu comme critère. En effet, au niveau de l'établissement exploitant, l'accès à ces informations s'est révélé particulièrement complexe. Les données nécessaires sont principalement détenues par les fabricants ou les fournisseurs de matières premières, et ne sont pas systématiquement transmises ou documentées de manière exploitable.

Par ailleurs, la prise en compte d'éléments externes tels que les warning letters de la FDA, les déficiences recensées lors d'inspections réglementaires ou encore les conclusions d'audits fournisseurs aurait pu constituer des indicateurs pertinents de risque. Toutefois, au regard de la taille du portefeuille et du nombre important des matières premières et des sites impliqués, l'intégration de ces informations s'avère difficile à mettre en œuvre.

Ensuite, les parts de marché n'ont également pas été retenues en raison du caractère équivoque de leur interprétation. En effet, deux interprétations étaient possibles avec ce critère. D'un côté, une faible part de marché peut être perçue comme un facteur de risque, car en cas de rupture chez un laboratoire concurrent, le report de la demande pourrait entraîner une hausse soudaine des volumes, potentiellement supérieure aux capacités de production ou d'approvisionnement disponibles. À l'inverse, il est également possible de considérer qu'une faible part de marché constitue un facteur de moindre risque, puisqu'elle implique des volumes de production plus limités et donc plus faciles à sécuriser, réduisant ainsi la probabilité de rupture liée à des contraintes de fabrication ou de logistique.

Enfin, il convient de souligner qu'il s'agit d'une première version de l'analyse de risques. La pertinence et la faisabilité d'intégrer certains des critères non retenus à ce stade seront réévaluées lors des futures révisions, afin d'enrichir la méthode et d'améliorer la précision de l'évaluation du risque de rupture de stock.

d. Justification de la cotation des sous-critères

Pour les sous-critères « nombre de site de fabrication de la substance active » et « nombre de site de fabrication du produit fini », 3 situations possibles ont été identifiées :

- La substance active ou le produit fini sont fabriqués dans un site unique : dans ce cas, une cotation à 4 a été mise en place car cette situation représente un risque élevé en cas d'incident (problème qualité ou rupture d'approvisionnement) sur ce site.

- Il existe plusieurs sites non actifs ou alors il existe plusieurs sites actifs, la cotation est de 2 car le risque est modéré, en effet un second site existe mais n'est pas opérationnel immédiatement et nécessite une relance de production ainsi que des validations.
- Il existe plusieurs sites actifs, la cotation est de 1 car le risque est faible, en effet en cas d'incident sur le premier site, le second aurait la capacité d'assurer la production immédiatement.

Pour le sous-critère « complexité de production », 4 niveaux de complexité ont été mis en évidence :

- Le niveau « très complexe » est associé à une cotation de 4 et correspond à un produit dont le processus de production nécessite des équipements spécialisés, un long temps de production, et/ou plusieurs étapes critiques comme par exemple la fabrication d'un vaccin qui implique des procédés biologiques sensibles, des conditions strictes d'asepsie et de contrôle, ainsi que de nombreuses étapes de purification et de tests.
- Pour le niveau « complexe », la cotation est de 3 car la production du produit implique plusieurs étapes mais avec un certain niveau de standardisation, comme par exemple la fabrication d'un comprimé à libération prolongée, qui nécessite un procédé maîtrisé de formulation spécifique (matrice, enrobage fonctionnel) et plusieurs contrôles critiques pour garantir la libération modifiée du principe actif.
- Le niveau « peu complexe » est associé à une cotation de 2 et correspond à un produit dont le processus de production est relativement simple avec peu d'étapes critiques, comme par exemple un sachet, dont la fabrication implique principalement des opérations de mélange et de remplissage standardisées.
- Pour le niveau « non complexe », une cotation de 1 a été attribuée car la production est standardisée, largement automatisée et présente un faible risque d'erreur ou de perturbation, comme par exemple un comprimé pelliculé, dont la fabrication repose sur des étapes classiques de mélange, granulation, compression et pelliculage largement maîtrisées.

En ce qui concerne le sous-critère « historique de notification de défaut qualité à l'ANSM sur les 3 dernières années », 3 cas de figure ont été identifiés :

- Plus d'une notification de défaut qualité à l'ANSM ont été effectuées, dans ce cas la cotation est de 3 car cela met en évidence un risque accru de rupture d'approvisionnement, les défauts qualité pouvant entraîner des retraits de lots ou des refus de lot par le site de production et donc favoriser une rupture de stock.
- Une seule notification de défaut qualité à l'ANSM a été effectuée, dans ce cas, la cotation est de 2, car le risque de rupture existe mais reste limité, la probabilité de retrait de lot étant plus faible.
- Aucune notification de défaut qualité à l'ANSM n'a été effectuée sur les trois dernières années, dans ce cas, la cotation est de 1, car le risque de rupture lié à un retrait de lot est considéré comme faible.

Pour le sous-critère « critère de conservation du produit fini », 3 niveaux de risques ont été identifiés :

- Le niveau « contraignant » est associé à une cotation de 3 et correspond à un produit dont la conservation nécessite une température strictement contrôlée entre 2 et 8 °C. Cette condition de conservation est plus à risque d'excursion de température, ce qui peut allonger les cycles de mise à disposition le temps de lever l'impact ou en fonction conduire à un rejet de lot.
- Pour le niveau « peu contraignant », une cotation de 2 a été attribuée car le produit présente une sensibilité à l'humidité, à la lumière et nécessite un stockage en milieu sec ou à température ambiante contrôlée.
- Le niveau « non contraignant » est associé à une cotation de 1 et correspond à un produit qui est stable à température ambiante (15-25°C) et ne nécessitant pas de conditions de stockage particulières.

Pour le sous-critère « lieu de fabrication du produit fini », 2 situations sont possibles :

- Le produit fini est fabriqué hors UE, la cotation est de 4 car cette situation nécessite une réanalyse, cela allonge les délais de cycle de mise à disposition des produits du fait de l'étape de re-certification nécessaire par un état membre de l'UE. Cela augmente également le délai de transport.
- Le produit est fabriqué au sein de l'UE, la cotation est de 1 car cela ne nécessite pas de re-libération donc les délais d'approvisionnement ne sont pas impactés.

En ce qui concerne le sous-critère « nombre d'intervenants pendant la production », 2 situations ont été identifiées :

- La production du produit implique plus d'un intervenant, dans ce cas, la cotation est de 4 car cela augmente la complexité et le risque de rupture de stock en cas de problème de coordination ou de défaillance d'un maillon.
- L'ensemble de la production est géré par un seul acteur, garantissant une meilleure maîtrise des flux et un faible risque de rupture de stock, dans ce cas la cotation est de 1.

Pour le sous-critère « nombre d'intervenants pendant la distribution », 2 situations sont possibles :

- La chaîne de distribution implique plusieurs acteurs, cette situation est associée à une cotation de 2 car cela augmente la complexité et le risque de rupture de stock en cas de problème de coordination ou de défaillance d'un maillon.
- L'ensemble de la distribution est géré par un seul acteur, dans ce cas, la cotation est de 1 car cela garantit une meilleure maîtrise des flux et un faible risque de rupture de stock.

Concernant le sous-critère « saisonnalité du produit », 3 niveaux de risques ont été identifiés :

- Le produit est fortement saisonnier, cette situation est associée à une cotation de 4 car la demande est concentrée sur une période courte et prévisible, le risque de rupture est élevé si l'anticipation est insuffisante, comme par exemple des vaccins contre la grippe.
- Le produit est modérément saisonnier, dans ce cas, la cotation est de 2 car la demande fluctue selon les périodes de l'année, avec des pics notables mais non exclusifs à une saison, comme par exemple des traitements antibiotiques.
- Le produit est non saisonnier, cette situation est associée à une cotation de 1 car la demande est stable toute l'année. Le risque de rupture est faible car les flux sont réguliers et prévisibles comme par exemple des traitements chroniques.

La matrice des risques détaillée est disponible en Annexe 5.

Il a été décidé d'utiliser une méthode multiplicative pour calculer le niveau de risque afin de tenir compte des interactions entre les critères de risque. En effet, dans le cas des ruptures de stock, les facteurs de vulnérabilité ne s'additionnent pas de manière linéaire mais se renforcent mutuellement.

Par exemple, la présence d'un site de production unique combinée à une forte saisonnalité augmente le risque de manière exponentielle, et non additive. Ainsi, la méthodologie multiplicative permet de mettre en évidence les situations réellement critiques et d'éviter que des combinaisons de facteurs défavorables ne soient sous-estimées, ce qui aurait pu être le cas avec une approche additive.

e. Etablissement des seuils de classification

Chaque sous-critère étant désormais associé à un score de cotation, il est nécessaire de définir, pour chacun des quatre critères ANSM, les seuils d'interprétation permettant de classer une spécialité en risque faible, modéré ou élevé.

Le premier critère « Approvisionnement et fabrication des substances actives » ne comporte qu'un seul sous-critère, le score minimal est donc de 1 et le score maximal est de 4 avec un score intermédiaire de 2. Ainsi si le score de spécialité est de 1, le risque pour ce critère est donc faible, si le score est de 2, le risque sera modéré et enfin si le score est égal à 4, le risque sera élevé.

Pour le second critère « Fabrication du produit fini », la combinaison des trois sous-critères conduit à un score compris entre 1 et 48. Les seuils d'interprétation ont été définis de la manière suivante : un score inférieur à 12 correspond à un risque faible, un score compris entre 12 et 32 traduit un risque modéré, tandis qu'un score égal ou supérieur à 32 caractérise un risque élevé.

Pour le critère « Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini », dont le score s'étend de 1 à 96, les seuils d'interprétation retenus sont les suivants : un score inférieur à 16 indique un risque faible, un score compris entre 16 et 48 correspond à un risque modéré, tandis qu'un score supérieur ou égal à 48 reflète un risque élevé.

Enfin, le dernier critère « Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque » ne comporte qu'un seul sous-critère. Le score s'étend donc de 1 à 4. Ainsi si la spécialité a un score de 1, le risque associé est faible, si le score est égal à 3, le risque sera modéré et enfin si le score est de 4 le risque sera élevé.

Les seuils d'interprétation retenus pour ces critères sont présentés dans le Tableau 2.

	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Approvisionnement et fabrication des substances actives	1	2	4
Fabrication du produit fini	<12	12-32	>32
Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini	<16	16-48	>48
Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque	1	3	4

Tableau 2 : Seuils permettant de classer chacun des quatre critères principaux selon trois niveaux de risque : faible, modéré ou élevé

Les seuils d'interprétation ayant été fixés pour chacun des critères ANSM, une consolidation des scores a été réalisée afin d'obtenir un score global par spécialité.

En combinant l'ensemble des critères, le score global peut s'étendre de 1 à 73 728. Le seuil qui a été retenu est de 500. Étant donné l'amplitude très large du score global, une lecture linéaire n'aurait pas été exploitable pour la prise de décision. Une approche de type logarithmique a donc été retenue afin de ramener les valeurs sur une échelle interprétable, tout en conservant la capacité du modèle à discriminer des situations de risque contrastées. Ainsi, si le score global de la spécialité est inférieur à 500, le risque est « maîtrisé », en revanche si le score global est supérieur à 500, la spécialité est à risque « majoré ».

L'interprétation de ce score s'effectue selon une lecture binaire (risque maîtrisé / risque majoré). Ce choix binaire permet d'aboutir à une décision opérationnelle directement exploitable dans le cadre des PGP, en distinguant les spécialités nécessitant une surveillance courante de celles pour lesquelles des mesures de sécurisation doivent être envisagées.

Le seuil d'interprétation retenu pour ce critère est présenté dans le Tableau 3.

	Risque maîtrisé	Risque majoré
Score Global	<500	≥500

Tableau 3 : Seuil permettant de classifier le score global selon deux niveaux de risque : maîtrisé ou majoré

4. Test de robustesse sur un échantillon de produits

Afin de s'assurer de la robustesse de la méthode, un test sur un échantillon de produits a été réalisé afin de vérifier que les cotations associées à chaque critère et que les seuils d'interprétation sont cohérents avec le niveau de risque attendu.

Pour cela, un échantillon d'une dizaine de spécialité a été constitué. Ces produits ont été sélectionnés de manière à couvrir différents profils de risque. En effet, des produits fortement saisonniers ainsi que des produits non saisonniers ont été choisis, des produits fabriqués sur un site unique et des produits disposant de plusieurs sites actifs, des produits sans complexité de fabrication et des produits très complexes à produire afin de confronter la grille de cotation à des cas concrets et contrastés, et ainsi de valider que les résultats obtenus sont conformes aux attentes en termes de hiérarchisation du risque de rupture de stock.

Une fois l'échantillon constitué, la méthodologie d'analyse de risques a été appliquée à chacun des produits sélectionnés. Pour chaque spécialité, l'ensemble des critères définis dans la grille de cotation a été évaluée.

Premièrement, les données nécessaires (sites de fabrication, historique des défauts qualité, conditions de conservation, parts de marché, saisonnalité...) ont dû être collectées. Ces données ont été recueillies à partir des PGP existants, des bases réglementaires, des bases supply chain...

Des scores de cotation ont ensuite été attribués. Chaque sous-critère a été coté selon l'échelle prédéfinie en se référant aux définitions établies lors de la construction de la grille. Puis cela a permis d'obtenir un score total pour chacun des 4 critères définis dans les lignes directrices de l'ANSM. Puis chaque score a ensuite été classé selon les 3 catégories de risque définies précédemment : « risque faible », « risque modéré » ou « risque élevé ».

Ensuite, pour chaque produit, les cotations par critère ont été combinées afin d'obtenir le score global de risque. Une conclusion a été formalisée pour chaque spécialité selon les deux modalités définies précédemment : produit classé « profil de risque majoré », lorsque le score global atteint ou dépasse le seuil défini ou produit classé « profil de risque maîtrisé » lorsque le score global est en dessous du seuil défini.

Enfin, les résultats obtenus ont été comparés aux observations terrain (historique de rupture de stock, retards d'approvisionnement connus...) afin de vérifier la cohérence entre les cotations théoriques et la réalité observée. À la suite de cette analyse, certains ajustements ont été apportés à la grille de cotation, notamment pour affiner la pondération de certains critères et garantir une meilleure représentativité du risque réel de rupture de stock.

II. Déploiement et intégration dans les PGP (Do)

1. Création d'un document pour formaliser la méthode

Un document a ensuite été établi afin de formaliser la méthodologie d'analyse de risques mise en place.

L'objectif principal de ce document est de définir la position de l'entreprise sur l'évaluation des risques de rupture de stock en respectant les exigences de l'ANSM.

Ce document vise également à assurer une application cohérente et harmonisée de la méthodologie au sein de l'établissement exploitant et obtenir une évaluation standardisée des risques pour l'ensemble du portefeuille de MITM.

Le document commence par rappeler les objectifs de cette démarche et les références réglementaires notamment les lignes directrices de l'ANSM pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries publiées en 2021.

Ensuite, le document traite du choix de la méthodologie utilisée et justifie le choix de la méthode Risk Ranking and Filtering parmi toutes les méthodologies décrites dans l'ICH Q9. Cette partie met en avant la pertinence du RRF pour cartographier et hiérarchiser les risques sur un portefeuille complexe, grâce à sa flexibilité et à ses résultats quantitatifs.

Puis le cœur du document porte sur la description détaillée de la grille de cotation, organisée autour des quatre critères ANSM (approvisionnement et fabrication des substances actives, fabrication du produit fini, chaîne d'approvisionnement et distribution du produit fini et les autres causes possibles de ruptures). La définition de chaque sous-critère ainsi que la cotation associée est également détaillée dans ce document et la conclusion sur le profil de risque de chaque MITM est expliquée.

2. Application à l'ensemble du portefeuille MITM

Après avoir validé la méthode sur un échantillon de produits, elle a été appliquée à l'ensemble du portefeuille MITM. Cela permet d'obtenir une vision complète du niveau de risque sur toutes les spécialités MITM et in fine d'utiliser cette analyse comme outil d'aide à la décision afin de prioriser les actions de sécurisation et les actions préventives à mettre en place.

L'objectif de cette démarche est aussi de répondre davantage aux exigences réglementaires de l'ANSM.

Le passage à cette échelle a soulevé d'autres enjeux que la simple validation technique. Il a fallu consolider un volume de données beaucoup plus important, mobiliser différents acteurs internes (qualité, supply chain, affaires réglementaires) et assurer la cohérence des informations recueillies. Les critères et barèmes validés lors de l'étape de test ont été appliqués de façon homogène, afin de garantir la comparabilité des scores entre tous les MITM.

Enfin, cette hiérarchisation constitue désormais un outil de pilotage dynamique. Elle sera mise à jour périodiquement afin de tenir compte de l'évolution du portefeuille, des marchés et des données disponibles.

L'application de cette analyse de risques à une partie du portefeuille MITM est disponible en Annexe 6.

3. Implémentation dans les PGP

L'objectif de cette démarche est de faire en sorte que l'évaluation du risque de rupture de stock soit directement exploitable dans les PGP. C'est pour cela qu'il a été décidé d'intégrer uniquement la conclusion sur le score obtenu dans les 4 critères des lignes directrices de l'ANSM, à savoir « risque faible », « risque modéré » ou « risque élevé » ainsi qu'une conclusion sur le profil de risque global de la spécialité, à savoir « risque maîtrisé » ou « risque majoré » comme le montre la figure 9.

Spécialité	Approvisionnement et fabrication des SA et des autres composants critiques de la spécialité	Fabrication du produit fini	Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini	Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque	Risque Global
30 mg-10 ml_solution pour perfusion	Faible	Faible	Faible	Faible	Risque maîtrisé
_100 U-ml_solution à diluer pour perfusion	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Risque majoré

Figure 9 : Exemple d'intégration de l'évaluation du risque dans les PGP

III. Analyse des résultats et priorisation des produits à risque (Check)

1. Exploitation des résultats obtenus

Tous les résultats bruts ayant été utilisés pour la conception des diagrammes suivants sont disponibles en Annexe 7.

a. Analyse des résultats par sous-critères

En ce qui concerne le sous-critère du nombre de site de fabrication de substance active, il a été constaté que sur les 166 MITM, seulement 21 possèdent plus de deux sites de fabrication actifs (soit 13 %), 28 MITM comptent plusieurs sites non actifs (soit 17 %) et 117 MITM ne comportent qu'un seul site unique de fabrication (soit 70%) comme le montre la figure 10.

Ces résultats montrent que la majorité du portefeuille repose sur un sourcing unique pour la substance active, ce qui rend l'approvisionnement particulièrement sensible. En effet, lorsqu'un seul site est disponible, la moindre défaillance ou arrêt de production peut entraîner une situation de tension, faute de solution de relais immédiatement mobilisable.

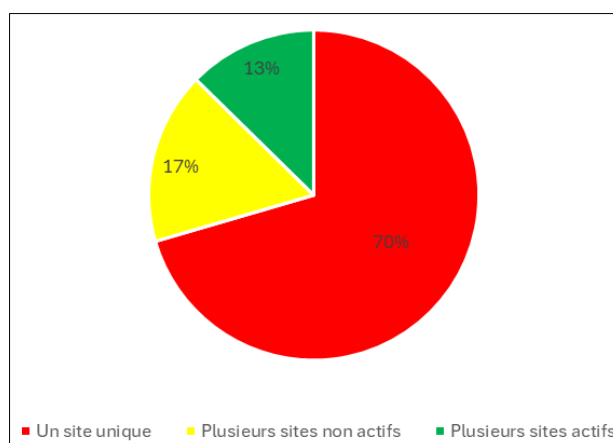


Figure 10 : Répartition des MITM selon le nombre de sites de fabrication de substance active

En s'intéressant maintenant au sous-critère du nombre de site de fabrication du produit fini, il est observé que 95 des MITM n'ont qu'un seul site de fabrication (soit 57 %), 46 MITM disposent de plusieurs sites non actifs (soit 28 %) et seulement 25 MITM comptabilisent plusieurs sites actifs (soit 15 %) comme illustré en figure 11.

De la même manière que pour la substance active, on observe ici que la majorité des MITM reposent sur un site unique pour la fabrication du produit fini. Cette configuration limite les possibilités de relais en cas d'aléa industriel.

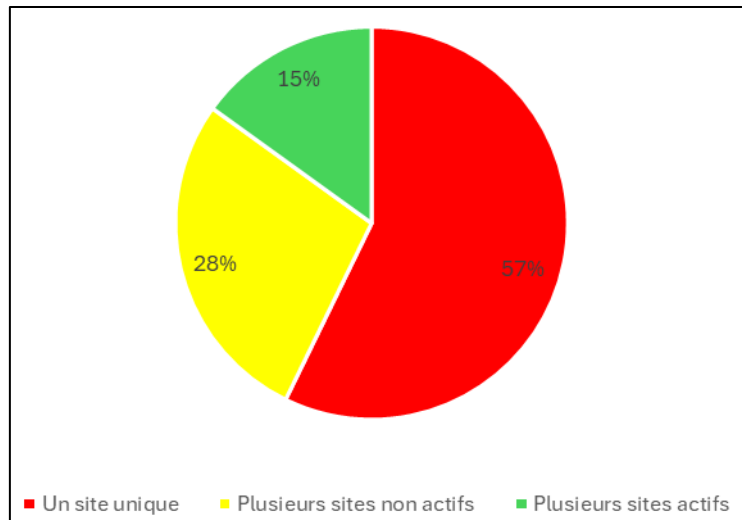


Figure 11 : Répartition des MITM selon le nombre de sites de fabrication de produit fini

Concernant la complexité de production des MITM, les résultats sont plus contrastés. En effet, on compte 34 MITM considérés comme très complexes à produire (soit 20 %), 58 MITM sont identifiés avec une production complexe (soit 35 %), 20 MITM sont classés comme peu complexe à produire (soit 12 %) et enfin on retrouve 54 MITM dont la complexité de production est jugée non complexe (soit 33%) comme le montre la figure 12.

Ces résultats montrent que plus de la moitié du portefeuille (55 %) regroupe des MITM dont la fabrication est complexe ou très complexe. Ce niveau de complexité limite la flexibilité industrielle, rallonge les délais de production et peut mettre en difficulté les capacités de rattrapage en cas d'aléa.

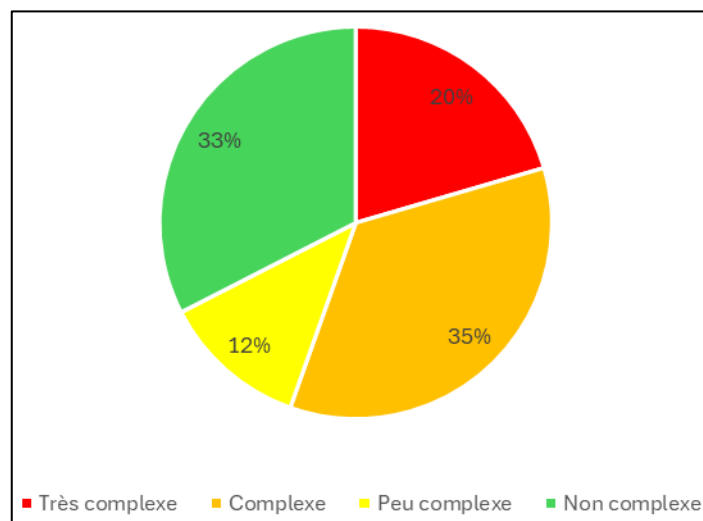


Figure 12 : Répartition des MITM selon leur complexité de production

Pour ce qui est du nombre de notification de défaut qualité à l'ANSM sur les 3 dernières années, il apparaît que 145 MITM n'ont jamais fait l'objet d'une notification de défaut qualité (soit 87 %), 20 MITM ont été sujet à une notification (soit 12 %) et seulement 1 MITM a donné lieu à plus d'une notification (soit 1%) comme illustré en figure 13.

Ces résultats montrent que les défauts qualité recensés sur les trois dernières années restent globalement peu fréquents au sein du portefeuille, puisque la très grande majorité des MITM n'ont fait l'objet d'aucune notification. Les cas de signalements demeurent donc marginaux, et les situations répétées exceptionnelles. Ainsi, le risque qualité historique apparaît globalement maîtrisé, même s'il convient de maintenir une surveillance sur les produits ayant déjà présenté des incidents.

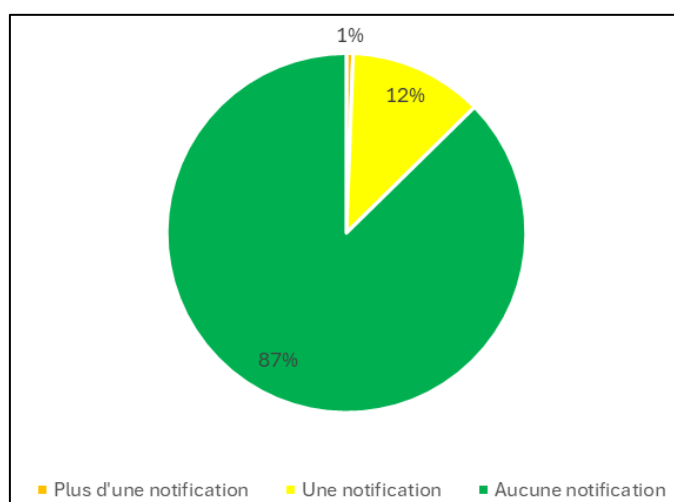


Figure 13 : Répartition des MITM selon le nombre de notifications de défaut qualité (3 dernières années)

S'agissant du critère de conservation du produit fini, illustré en figure 14, on peut observer que 99 MITM se conservent de manière non contraignante (soit 60%), 18 MITM ont une conservation peu contraignante (soit 11 %) et 49 MITM sous soumis à une conservation contraignante (soit 30%).

Il est ainsi constaté que la majorité des MITM (60 %) ne présentent pas de contrainte particulière de conservation, ce qui facilite leur stockage et leur distribution. Toutefois, près d'un tiers du portefeuille (30 %) requiert des conditions de conservation contraignantes, pouvant réduire la flexibilité logistique et augmenter la sensibilité aux aléas de transport ou de rupture de chaîne du froid.

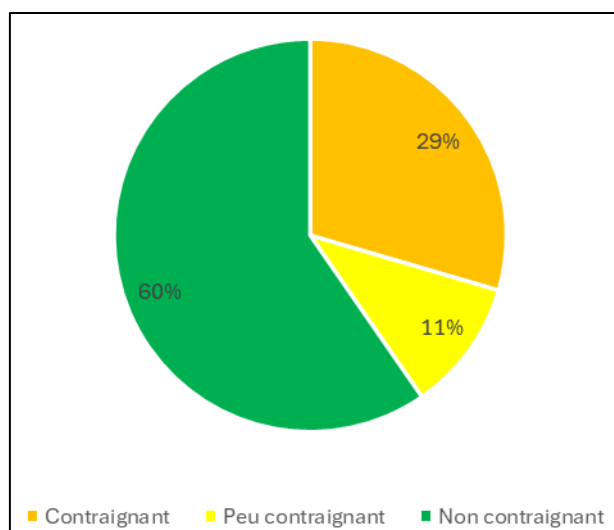


Figure 14 : Répartition des MITM selon le niveau de contrainte de conservation du produit fini

En ce qui concerne la localisation de la fabrication du produit fini au sein ou en dehors de l'UE illustrée en figure 15, on constate que la grande majorité des MITM du portefeuille est fabriquée au sein de l'UE avec un nombre de 152 MITM (soit 92 %) contre seulement 14 MITM fabriqués hors UE (soit 8%).

Ainsi, la production est majoritairement réalisée dans un périmètre géographique proche, ce qui facilite la maîtrise des délais. À l'inverse, les produits fabriqués hors UE nécessitent une re-libération sur le territoire européen, ce qui allonge les délais d'approvisionnement.

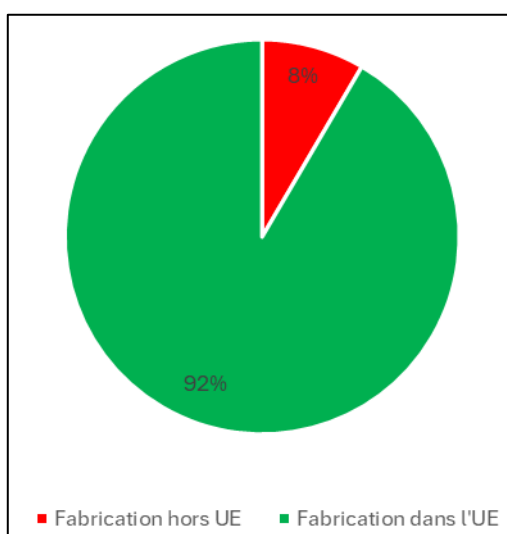


Figure 15 : Répartition des MITM selon la localisation de fabrication du produit fini

En ce qui concerne le nombre d'intervenants pendant la production des MITM, on constate que la majorité d'entre eux ne nécessite qu'un seul intervenant avec 138 MITM (soit 83 %), tandis que 28 MITM font intervenir plus d'un intervenant dans leur production (avec 17 %) comme illustré en figure 16.

La production des MITM repose donc majoritairement sur une chaîne d'acteurs courte, ce qui peut simplifier la coordination opérationnelle et limiter les sources de variabilité.

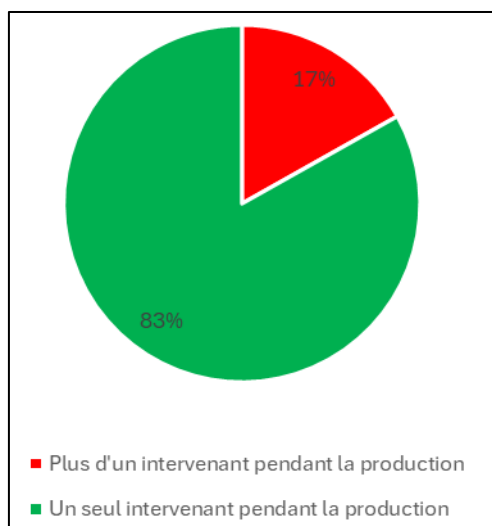


Figure 16 : Répartition des MITM selon le nombre d'intervenants pendant la production

S'agissant du nombre d'intervenants pendant la distribution de ces MITM, illustré en figure 17, on peut noter que 128 MITM font appel à un seul intervenant pour être distribués (soit 77 %) alors que 38 MITM nécessitent plus d'un intervenant au cours de leur distribution (soit 23 %).

La distribution des MITM est donc, dans la majorité des cas, centralisée autour d'un seul intervenant, ce qui contribue à une organisation logistique claire et une gestion simplifiée des flux. Les MITM faisant intervenir plusieurs acteurs représentent une part plus restreinte du portefeuille et correspondent à des schémas de distribution plus étendus, adaptés à des circuits ou volumes spécifiques.

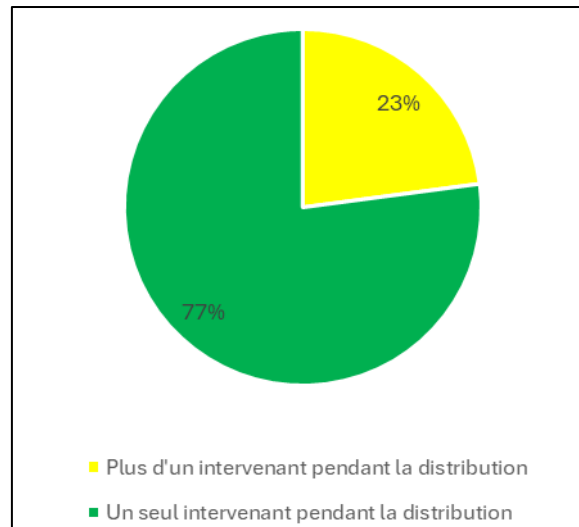


Figure 17 : Répartition des MITM selon le nombre d'intervenants pendant la distribution

Enfin, pour le dernier sous-critère qui est la saisonnalité du produit, il a été constaté que 155 MITM n'ont pas de caractère saisonnier (soit 93 %), 8 MITM sont considérés comme modérément saisonnier (soit 5 %) et seulement 3 MITM sont fortement saisonnier (soit 2 %) comme illustré en figure 18.

La demande pour la majorité des MITM reste donc stable tout au long de l'année, avec très peu de produits présentant une variation saisonnière. Les cas de saisonnalité identifiés sont peu nombreux et ne concernent qu'une faible part du portefeuille.

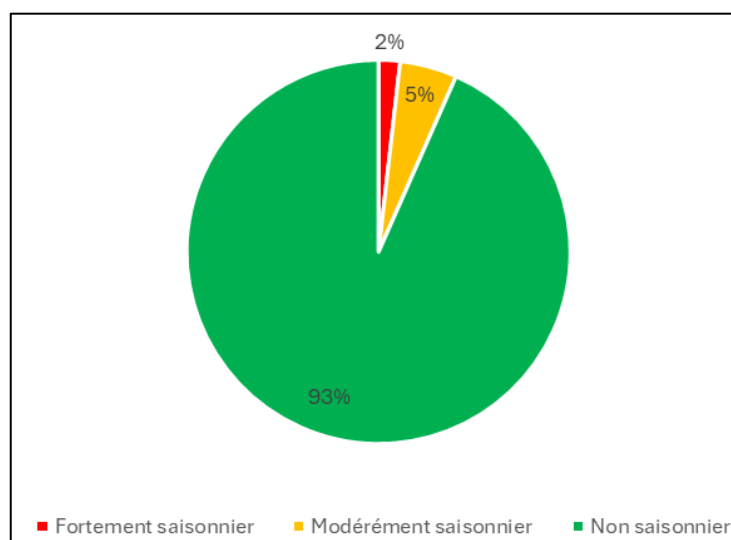


Figure 18 : Répartition des MITM selon leur saisonnalité

b. Analyse des résultats par critères

En ce qui concerne le critère d'approvisionnement et fabrication des substances actives, étant donné que celui-ci ne contient qu'un seul sous-critère qui est celui du nombre de site de fabrication de substance active. Les résultats de l'analyse de risques sont les mêmes que ceux de ce sous-critère avec 70 % des MITM classé avec un risque élevé, 17 % avec un risque modéré et 13 % avec un risque faible.

S'agissant du critère du produit fini, en combinant les résultats des 3 sous-critères qu'il contient, on constate que 105 MITM sont identifiés avec un risque faible (soit 63 %), 61 MITM ont été classés avec un risque modéré (soit 37 %) et aucun MITM n'est associé à un risque élevé pour ce critère, comme le montre la figure 19.

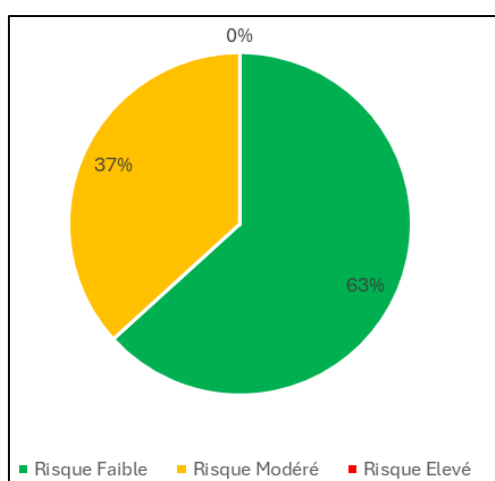


Figure 19 : Répartition des MITM selon le niveau de risque associé au produit fini

Pour le critère de chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini, lorsque l'on associe les 4 sous-critères, on obtient 145 MITM avec un risque faible (soit 87 %), 18 MITM avec un risque modéré (soit 11 %) et 3 MITM sont associés à un risque élevé (soit 2%) comme l'illustre la figure 20.

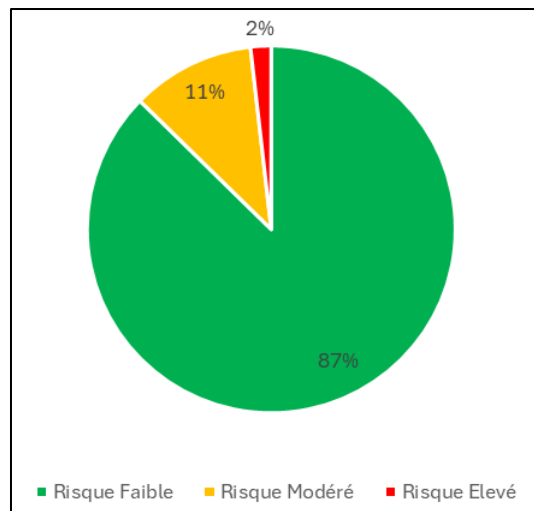


Figure 20 : Répartition des MITM selon le niveau de risque de la chaîne d'approvisionnement et de distribution

S'agissant du critère « Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque », celui-ci repose uniquement sur le sous-critère de saisonnalité du produit. Les résultats obtenus pour ce critère sont donc identiques à ceux présentés précédemment : 93 % des MITM sont classés avec un risque faible, 5 % avec un risque modéré et 2 % avec un risque élevé.

c. Analyse des résultats globaux

Sur un portefeuille de 166 MITM, l'application de l'analyse de risques a permis d'identifier 17 spécialités présentant un risque majoré, contre 149 spécialités dont le risque est considéré comme maîtrisé.

Ainsi, 10 % du portefeuille apparaît comme nécessitant une surveillance renforcée, comme l'illustre la figure 21.

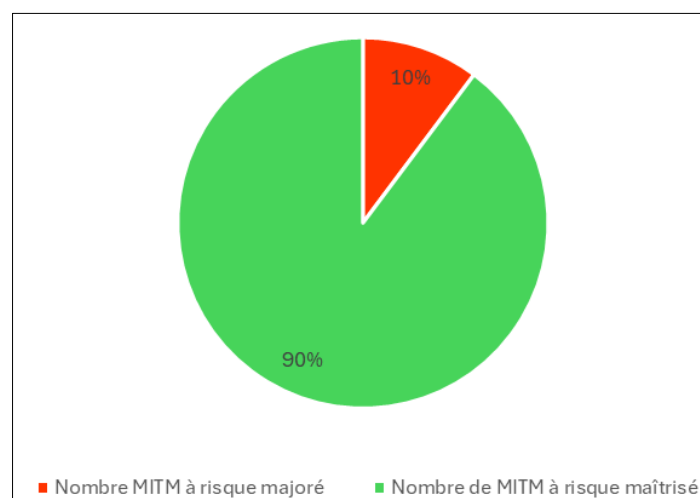


Figure 21 : Résultats globaux de l'analyse de risques

IV. Actions d'amélioration potentielles et réduction du risque de rupture (Act)

1. Mesures applicables localement pour renforcer le suivi

L'analyse des résultats a permis d'identifier 17 spécialités à risque majoré sur un portefeuille de 166 MITM, et d'identifier les facteurs de risques les plus importants notamment la dépendance à un site unique de fabrication aussi bien pour les substances actives que pour les produits finis.

Dans ce contexte, l'enjeu au niveau de l'établissement exploitant n'est pas d'agir sur la structure industrielle, mais de renforcer le pilotage local de ces 17 MITM.

La gestion des ruptures de stock est déjà structurée au niveau de l'établissement exploitant grâce à un comité de pilotage hebdomadaire réunissant les départements de la Supply Chain et de la Qualité Produits. Ce comité assure un suivi régulier de l'ensemble des MITM et permet d'adapter le niveau de surveillance en fonction des stocks et des approvisionnements à venir. Les spécialités sont examinées selon leur niveau de stock et leur évolution : un MITM peut entrer, sortir ou rester en suivi. En cas de risque de rupture avéré, un dossier Trustmed est ouvert et des mesures correctives sont mises en place.

Ainsi, l'établissement exploitant dispose déjà d'un dispositif de surveillance opérationnel, permettant une gestion réactive des situations de tension d'approvisionnement.

Dans la continuité de ce dispositif existant, un suivi renforcé pourrait être appliqué spécifiquement aux 17 MITM identifiés comme étant à risque majoré. Ces produits pourraient être systématiquement discutés lors du comité, avec une attention particulière portée à l'évolution des stocks, aux prévisions d'approvisionnement et aux signaux précoces de tension, afin d'anticiper au mieux toute situation de rupture.

De plus, comme évoqué précédemment, les MITM sont soumis à des obligations de stock de sécurité (2 mois ou 4 mois selon les cas).

Parmi les 17 MITM identifiés à risque majoré, 16 imposent d'avoir 2 mois de stock et 1 seul impose d'avoir un stock de 4 mois. Dans la mesure du possible, l'établissement exploitant pourrait envisager d'augmenter de façon ciblée ces stocks de sécurité comme le font certains laboratoires pour des spécialités critiques. Cependant ces produits étant souvent commercialisés dans plusieurs pays, la constitution d'un stock de sécurité plus élevé au niveau local pourrait être au détriment de l'approvisionnement d'autres marchés.

2. Contraintes structurelles et dépendance aux décisions globales

Même si des actions de pilotage local peuvent être renforcées, certains facteurs de risque identifiés lors de l'analyse ne peuvent pas être modifiés à l'échelle de l'établissement exploitant. En effet, plusieurs éléments relèvent de décisions industrielles ou stratégiques globales, et ne sont donc pas directement maîtrisables localement. Il s'agit notamment de facteurs structurels liés à la fabrication, à la logistique ou aux caractéristiques intrinsèques des produits.

En effet, comme le montre les résultats de l'analyse de risques le facteur de risque le plus critique est l'absence de site de production alternatif.

Or, la mise en place d'un second site de fabrication constitue une variation majeure du dossier d'AMM qui nécessite des processus complexes comme des audits, des qualifications du site, la validation du procédé, la démonstration de l'équivalence du produit ainsi que le dépôt et l'évaluation réglementaire de la modification. Il faut également maintenir ce site actif une fois l'enregistrement réglementaire réalisé. Cela entraîne des coûts non négligeables et relève de décisions industrielles globales, au-delà du périmètre de l'établissement exploitant.

Ensuite, certains facteurs de risques identifiés comme importants sont intrinsèques à la nature du produit. C'est le cas notamment de la complexité de production du médicament, des critères de conservation ou encore de la saisonnalité des produits. En effet, ces éléments ne peuvent pas être modifiés localement car ils découlent des caractéristiques propres au produit et des procédés validés au moment de l'enregistrement de l'AMM. Toute modification de formule, de procédé de fabrication, de chaîne du froid ou d'ajustement de la production à la saisonnalité impliquerait des études de stabilité, des validations analytiques et une modification du dossier réglementaire, qui relèvent des décisions industrielles et réglementaires globales.

Conclusion

Ce travail a permis de structurer la gestion du risque de rupture de stock selon une approche plus méthodique et argumentée. L'utilisation de la méthode Risk Ranking and Filtering (RRF) a facilité l'identification et la hiérarchisation des risques de rupture de stock au sein du portefeuille MITM du laboratoire. Cette analyse a mis en évidence les facteurs contribuant le plus fortement au risque de rupture, permettant de cibler plus efficacement les situations nécessitant une vigilance accrue. Ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue grâce à l'application de la méthodologie PDCA qui offre un cadre permettant d'organiser, de suivre et d'ajuster les actions mises en place dans le temps.

Cette démarche permet une meilleure anticipation des situations de pénurie en aidant la prise de décision fondée sur des critères objectifs. En effet, elle permet une vision plus globale et structurée du risque de rupture et permettra d'allouer des ressources et des efforts sur les risques les plus critiques.

Cependant, certains facteurs de risques majeurs identifiés sont difficiles à modifier en raison de contraintes structurelles comme la dépendance à un fournisseur unique, la capacité de production ou les délais logistiques. La démarche permet donc d'identifier les risques mais ne permet pas toujours d'agir directement sur chacun des risques identifiés.

Malgré ces contraintes, cette démarche constitue une étape structurante vers une gestion plus anticipative et coordonnée du risque de rupture de stock. L'enjeu final demeure inchangé : assurer aux patients un accès sûr et continu aux médicaments dont ils ont besoin, condition indispensable à la qualité et à la sécurité des soins.

ANNEXES

Annexe 1 : Lignes directrices de l'ANSM pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur³¹

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

Aux termes de l'article L. 5111-4 du code de la santé publique (CSP), « on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

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

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

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

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

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

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

Informations devant figurer dans les PGP :

1. Informations générales minimales

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

DCI :

Code ATC :

Nom et adresse de l'exploitant :

Coordonnées de contact :

Téléphone :

Adresse électronique :

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

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

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

Mise en jeu du pronostic vital

- à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI/NON
- à moyen terme (semaines ou mois) : OUI/NON

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

- OUI/NON

Canal de distribution en France :

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

Distribution hors de France de la même spécialité:

- Union européenne (UE) : OUI/NON
- Non UE : OUI/NON

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

- Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication de la substance active :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication et site(s) de conditionnement du produit fini :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de contrôle, site(s) de libération, site(s) distributeurs/circuits :
- Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité :

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

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

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

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

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

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

² Idem.

5. Historique du PGP

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

Annexe 2 : Comparaison du contenu de PGP de différents laboratoires^{32,33}

Lignes directrices de l'ANSM	Laboratoire A	Laboratoire B	Laboratoire C	Laboratoire D	Laboratoire E	Laboratoire F
Informations générales minimales	Informations produit, classe thérapeutique et code ATC, composition, données administratives, indications, usage hors AMM documentés, autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur, impact patient en cas de rupture, canaux de distribution, part de marché et nombre d'acteurs, distribution hors France de la même spécialité par l'exploitant	Dénomination produit, coordonnées de l'exploitant, indications thérapeutiques, impact patient en cas de rupture, mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme, canaux de distribution en France et parts de marché, alternatives thérapeutiques	Dénomination complète de la spécialité, liste des présentations commercialisées (codes CIP), DCI, durée de conservation, conditions de conservation, classe thérapeutique (code ATC), coordonnées de l'exploitant, coordonnées du contact, indications, canal de distribution et volumes des ventes en France, utilisation hors AMM justifiée, distribution hors de France	Informations sur le laboratoire, code CIS, DCI, classe thérapeutique, part de marché, nombre d'acteurs sur le marché, canal de distribution, site source API, site de fabrication, site de conditionnement, site de contrôle, site de libération	Coordonnées de l'exploitant, DCI, classe thérapeutique (code ATC), indications thérapeutiques, impact patient en cas de rupture, usage hors AMM documenté, autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur, dénomination exacte du produit, présentations et distribution en France de la spécialité	Dénomination complète de la spécialité, DCI, code ATC, coordonnées de contact, indications, indications pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable : usage hors AMM documenté, autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur, impact patient en cas de rupture, distribution en France et hors France

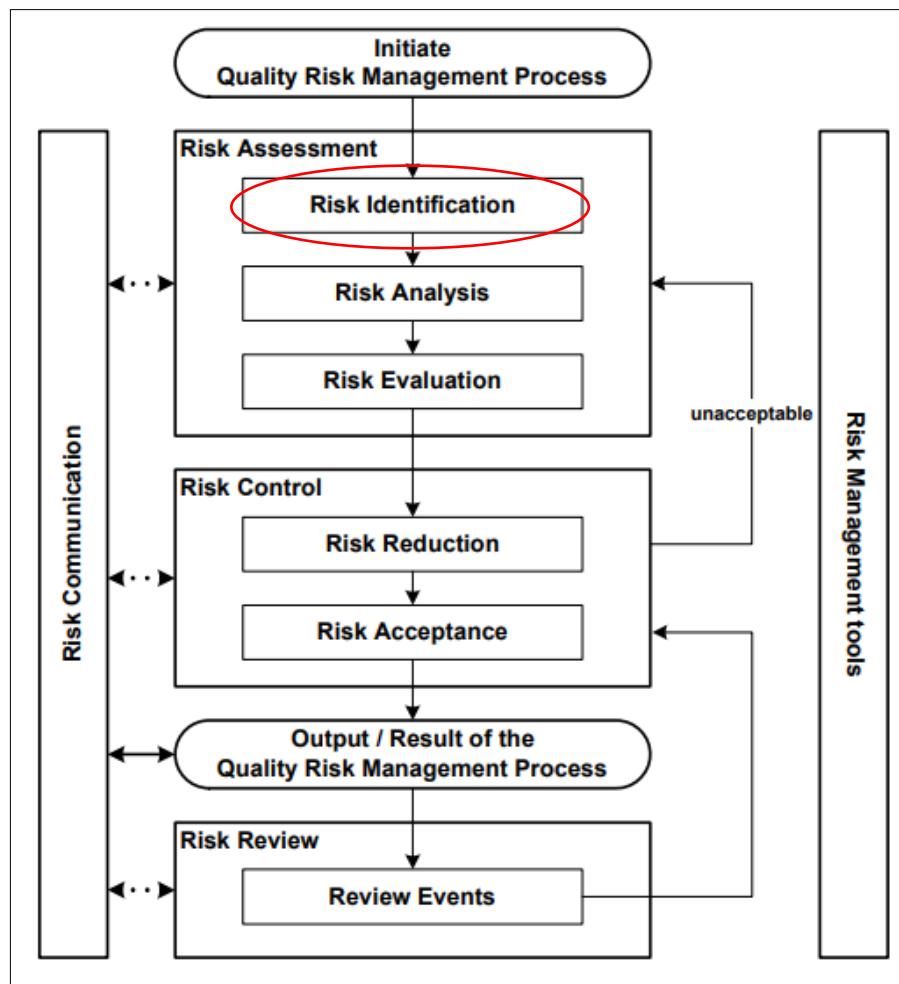
Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock	Analyse de risques et conclusion sur le profil de risque de la spécialité	Fournisseurs critiques (fournisseurs de substance active, site de conditionnement primaire actif, site de conditionnement secondaire actif, site de contrôle qualité, site de certification), risques pouvant conduire à une rupture d'approvisionnement	Chaîne de fabrication et fragilités, analyse de risques et conclusion sur le profil de risque de la spécialité	Analyse de risques, niveau de risque en cas de rupture, conclusion	Site de fabrication de la substance active, site de fabrication du produit fini, site de contrôle, site de libération, site de stockage et distribution, conclusion formalisée sur les risques identifiés et risque résiduel acceptable	Analyse de risques et profil général de risque de la spécialité
---	--	---	---	---	--	--

Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock	Stocks de sécurité et seuil d'alerte, pilotage des stocks et systèmes d'alerte – communication interne et externe, existence et identification d'autres sites de fabrication	Risque identifié, élément de réduction du risque, conclusion	Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement des sites de stockage, existence et identification d'autres sites de fabrication des matières premières, existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique, autres mesures de prévention en place ou envisagées	Vigilance accrue pour la spécialité lors du suivi des parts de marché, vigilance accrue lors du suivi des ruptures, stock de sécurité à 4 mois, documentation des sources d'importation (pays, volumes de commandes, packaging)	Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage, existence et identification d'autres sites de fabrication des matières premières, existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique, autres mesures de prévention en place ou envisagées	Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national, référencement du site de stockage, existence et identification d'autres sites de fabrication de la matière première, existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique, autres mesures de prévention en place ou envisagées
--	---	---	---	--	---	---

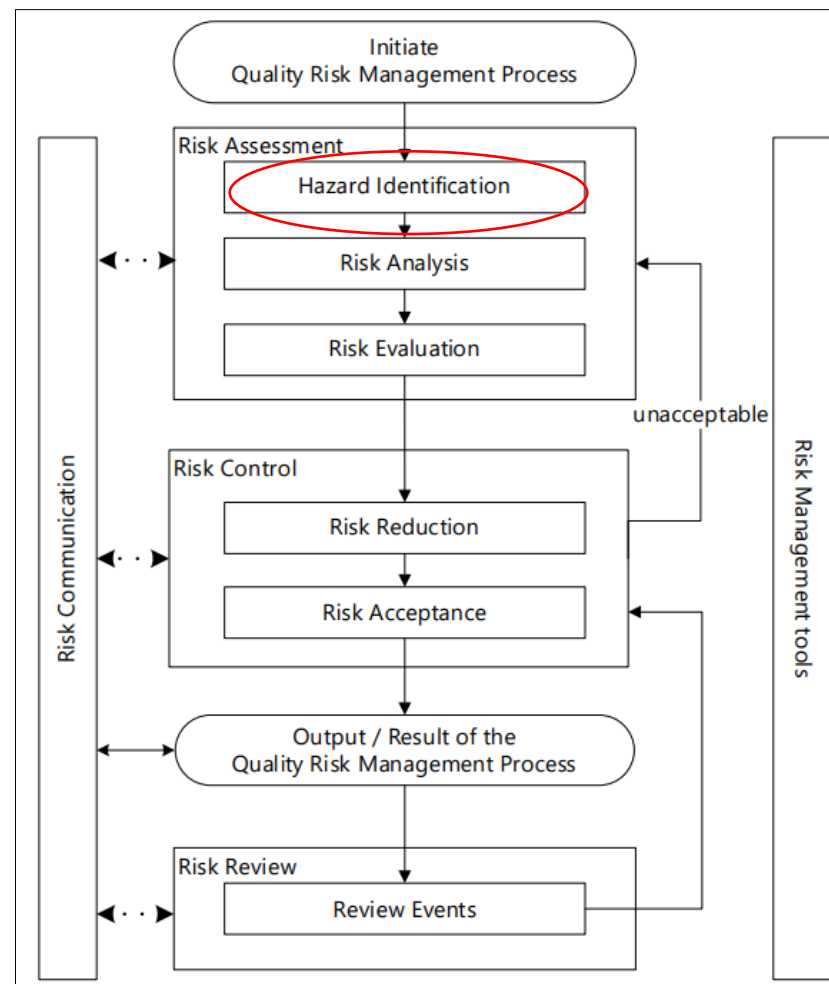
Mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock	Contingentement, restriction ou modification du circuit de distribution, remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée, possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes de la spécialité concernées, existence d'une ou de plusieurs spécialités alternatives disponibles en France, possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinée à d'autres marchés, communication prévue, autres mesures	Information de l'ANSM si stock inférieur à 2 mois, suivi renforcé des plannings d'approvisionnement, révision des plannings d'approvisionnement, révision des plannings de production pour prioriser les besoins français, contingentement quantitatif des unités livrées aux établissements hospitaliers et des grossistes répartiteurs, recherche de solutions alternatives d'approvisionnement	Contingentement, restriction ou modification du circuit de distribution, remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée, possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée, existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponibles en France, possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE, communication prévue, autres mesures	Diffusion de la fiche d'alternative thérapeutique, proposition de report vers les autres volumes disponibles, contingentement ou allocations des plateformes d'achat hospitaliers, importation	Contingentement, restriction ou modification du circuit de distribution, remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée, report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée, possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés, dépannage d'urgence, mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM, autre	Contingentement, restriction ou modification du circuit de distribution, remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée, possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée, existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponibles en France, Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés, communication prévue, autres mesures
---	---	---	---	--	---	---

Historique du PGP	Historique des antécédents de rupture de stock et de risque de rupture (au cours des deux dernières années), historique des mises à jour	Historique des ruptures sur les deux dernières années	Historique des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années, historique du PGP	Date de mise à jour et numéro de version	Antécédents de ruptures et des risques de ruptures au cours des deux dernières années et historique des modifications du PGP	Historique des antécédents de ruptures de stock et de risques de rupture de stock au cours des deux dernières années et historique des modifications du PGP
--------------------------	--	---	---	--	--	---

Annexe 3 : Différences entre l'ICH Q9 et l'ICH Q9(R1)^{59,60}



ICH Q9⁶⁰



ICH Q9 (R1)⁵⁹

Annexe 4 : Tableau récapitulatif des outils de gestion des risques

Outil	Objectif principal	Quand l'utiliser ?	Avantages	Limites
Analyse préliminaire des risques	Identifier rapidement les risques potentiels de manière globale	Début de conception d'un système ou projet	Rapide, proactive, permet d'anticiper	Approche qualitative, nécessite analyses complémentaires
Risk Ranking and Filtering	Classer et hiérarchiser les risques pour prioriser les actions	Lorsqu'il existe de nombreux risques à comparer	Permet de hiérarchiser clairement	Peut-être subjectif selon la pondération
AMDEC	Identifier les défaillances et calculer la criticité (NPR)	Procédés, équipements, validation, contrôle qualité	Méthode structurée, largement utilisée	Chronophage, nécessite équipe formée
HACCP	Identifier les risques de contamination et définir des CCP	Procédés stériles, risques biologiques/chimiques/physiques	Reconnu réglementairement, clair et opérationnel	Ne couvre que les risques de contamination
HAZOP	Analyser les déviations de paramètres dans un procédé	Procédés de fabrication, locaux, sécurité	Structuré, pédagogique	Ne hiérarchise pas les risques, nécessite PID
Arbre de défaillance	Identifier les causes d'un événement indésirable	Analyse post-incident ou sécurité	Visuel et logique	Ne permet pas de coter les risques, limité à un événement cible

Annexe 5 : Grille de cotation retenue pour l'analyse de risques intégrée aux plans de gestion des pénuries

Critère	Sous-critère	Situation observée	Cotation	Commentaire
Approvisionnement et fabrication des substances actives	Nb de site de fabrication de SA ?	Un site unique	4	Risque élevé en cas de problème sur ce site (ex : incident qualité, rupture d'approvisionnement).
		Plusieurs sites non actifs	2	Un second site existe mais n'est pas opérationnel immédiatement (ex : nécessite une relance de production, des validations). Risque modéré en cas d'indisponibilité du site actif.
		Plusieurs sites actifs	1	Très faible risque de rupture, production possible sur deux sites actifs. Capacité à absorber les interruptions sans impact majeur.
Fabrication du produit fini	Nb de site de fabrication du produit fini ?	Un site unique	4	Risque élevé en cas de problème sur ce site (ex : incident qualité, rupture d'approvisionnement).
		Plusieurs sites non actifs	2	Un second site existe mais n'est pas opérationnel immédiatement (ex : nécessite une relance de production, des validations). Risque modéré en cas d'indisponibilité du site actif.
		Plusieurs sites actifs	1	Très faible risque de rupture, production possible sur deux sites actifs. Capacité à absorber les interruptions sans impact majeur.
	Complexité de production ?	Très complexe	4	Processus de fabrication nécessitant des équipements spécialisés, un long temps de production, plusieurs étapes critiques. Forte sensibilité aux variations.
		Complexe	3	Fabrication impliquant plusieurs étapes, mais avec un certain niveau de standardisation. Risque modéré de perturbation.
		Peu complexe	2	Processus de fabrication relativement simple avec peu d'étapes critiques. Facile à gérer et à reproduire.
		Non complexe	1	Fabrication standardisée, largement automatisée, faible risque d'erreur ou de perturbation.
	Historique Notification ANSM Défaut Qualité (sur les 3 dernières années)	Plus d'une notification	3	Plusieurs notifications de défaut qualité à l'ANSM. Risque élevé de retrait de lots et donc de rupture d'approvisionnement.
		Une notification	2	Une notification de défaut qualité à l'ANSM. Risque modéré de retrait de lot et d'impact sur la disponibilité
		Aucune notification	1	Aucune notification de défaut qualité à l'ANSM sur les trois dernières années. Risque faible de rupture liée à un retrait de lot.

Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini	Critère de conservation du PF ?	Contraignant	3	Température contrôlée stricte (2-8°C) Besoin de chaîne du froid rigoureuse Impact logistique modéré à élevé.
		Peu contraignant	2	Sensibilité à l’humidité, à la lumière, nécessité d’un stockage en milieu sec ou à température ambiante contrôlée. Contraintes modérées, mais pas de besoin de réfrigération ou de congélation
		Non contraignant	1	Produit stable à température ambiante (15-25°C), stockage et transport classiques. Peu ou pas d’impact sur la supply chain.
	Fabrication hors UE ?	Oui	4	Nécessite une re-libération après importation. Impact potentiel sur les délais d’approvisionnement.
		Non	1	Pas de nécessité de re-libération après production. Moins de contraintes logistiques et réglementaires.
	Nombre d'intervenants pendant la production	Plus d'un intervenant	4	La production implique plusieurs sites ou acteurs pour différentes étapes, augmentant la complexité et le risque de rupture de stock en cas de dysfonctionnement ou de coordination insuffisante.
		Un intervenant	1	L’ensemble du processus de fabrication, conditionnement, contrôle et certification est réalisé sur un même site, assurant une meilleure maîtrise et un faible risque de rupture de stock.
	Nombre d'intervenants pendant la distribution	Plus d'un intervenant	2	Plus de 1 intervenant : La chaîne de distribution implique plusieurs acteurs, augmentant la complexité et le risque de rupture de stock en cas de problème de coordination ou de défaillance d’un maillon.
		Un intervenant	1	L’ensemble de la distribution est géré par un seul acteur, garantissant une meilleure maîtrise des flux et un faible risque de rupture de stock.
	Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque	Saisonnalité du produit ?	Fortement saisonnier	4
Modérément saisonnier			3	La demande fluctue selon les périodes de l’année, avec des pics notables mais pas exclusifs à une saison. Risque de rupture modéré, dépendant des capacités de production et d’anticipation.
Non saisonnier			1	La demande est stable toute l’année. Risque de rupture très faible, car les flux sont réguliers et prévisibles.

Annexe 6 : Application de l'analyse de risques au portefeuille MITM

Spécialité	Approvisionnement et fabrication des SA et des autres composants critiques de la spécialité		Fabrication du produit fini						Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini								Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque		Score Global	Risque Global
	Nombre de site actifs	Risque	Nb de site de fabrication du PF ?	Risque	Complexité de production ?	Risque	Historique Notification ANSM Defaut Qualité (sur les 3 dernières	Risque	Critère de conservation du PF ?	Risque	Fabrication hors UE ?	Risque	Nombre d'intervenants pendant la production	Risque	Nombre d'intervenants pendant la distribution	Risque	Saisonnalité du produit ?	Risque		
30 mg-10 ml solution pour perfusion	Plusieurs sites actifs	1	Plusieurs sites actifs	1	Complexe	3	Aucune notification	1	Contraignant	3	Oui	4	Un intervenant	1	Plus d'un intervenant	2	Non saisonnier	1	72	Risque maîtrisé
100 U-ml solution à diluer pour perfusion	Un site unique	4	Un site unique	4	Très complexe	4	Aucune notification	1	Contraignant	3	Non	1	Plus d'un intervenant	4	Plus d'un intervenant	2	Non saisonnier	1	1536	Risque majoré
comprimé	Un site unique	4	Plusieurs sites actifs	1	Non complexe	1	Aucune notification	1	Peu contraignant	2	Non	1	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	32	Risque maîtrisé
comprimé	Un site unique	4	Plusieurs sites actifs	1	Non complexe	1	Aucune notification	1	Peu contraignant	2	Non	1	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Modérément saisonnier	3	96	Risque maîtrisé
100 UI-ml solution injectable en stylo pré-rempli	Un site unique	4	Un site unique	4	Complexe	3	Plus d'une notification	3	Contraignant	3	Non	1	Un intervenant	1	Plus d'un intervenant	2	Non saisonnier	1	864	Risque majoré
ml-ml solution injectable en	Plusieurs sites actifs	1	Plusieurs sites non actifs	2	Complexe	3	Aucune notification	1	Contraignant	3	Non	1	Un intervenant	1	Plus d'un intervenant	2	Modérément saisonnier	3	108	Risque maîtrisé
ml-ml solution injectable en	Plusieurs sites actifs	1	Plusieurs sites non actifs	2	Complexe	3	Aucune notification	1	Contraignant	3	Non	1	Un intervenant	1	Plus d'un intervenant	2	Non saisonnier	1	36	Risque maîtrisé
mg-10 mg, comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Non complexe	1	Aucune notification	1	Non contraignant	1	Oui	4	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	128	Risque maîtrisé
mg-5 mg, comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Non complexe	1	Plus d'une notification	3	Non contraignant	1	Oui	4	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	384	Risque maîtrisé
mg-10 mg, comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Non complexe	1	Aucune notification	1	Non contraignant	1	Oui	4	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	128	Risque maîtrisé
mg-5 mg, comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Non complexe	1	Aucune notification	1	Non contraignant	1	Oui	4	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Fortement saisonnier	4	512	Risque majoré
mg comprimé pelliculé	Plusieurs sites actifs	1	Plusieurs sites actifs	1	Très complexe	4	Aucune notification	1	Non contraignant	1	Non	1	Un intervenant	1	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	4	Risque maîtrisé
mg comprimé pelliculé	Plusieurs sites actifs	1	Plusieurs sites actifs	1	Non complexe	1	Aucune notification	1	Non contraignant	1	Non	1	Un intervenant	1	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	1	Risque maîtrisé
comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Non complexe	1	Aucune notification	1	Peu contraignant	2	Non	1	Un intervenant	1	Un intervenant	1	Non saisonnier	1	16	Risque maîtrisé
comprimé pelliculé	Plusieurs sites non actifs	2	Un site unique	4	Complexe	3	Aucune notification	1	Contraignant	3	Non	1	Plus d'un intervenant	4	Un intervenant	1	Modérément saisonnier	3	864	Risque majoré

Annexe 7 : Résultats (en données brutes) de l'analyse de risques appliquée au portefeuille MITM

			Nombre de MITM	Pourcentage
		Nombre MITM à risque majoré	17	10,2%
		Nombre de MITM à risque maîtrisé	149	89,8%
		Nombre de MITM Total	166	100%
Approvisionnement et fabrication des substances actives	Nb de site de fab de SA ?	Un site unique	117	70%
		Plusieurs sites non actifs	28	17%
		Plusieurs sites actifs	21	13%
Fabrication du produit fini	Nb de site de fabrication du PF ?	Un site unique	95	57%
		Plusieurs sites non actifs	46	28%
		Plusieurs sites actifs	25	15%
	Complexité de production ?	Très complexe	34	20%
		Complexe	58	35%
		Peu complexe	20	12%
		Non complexe	54	33%
	Historique Notification ANSM Defaut Qualité (sur les 3 dernières années)	Plus d'une notification	1	1%
		Une notification	20	12%
		Aucune notification	145	87%
Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini	Critère de conservation du PF ?	Contraignant	49	30%
		Peu contraignant	18	11%
		Non contraignant	99	60%
	Fabrication hors UE ?	Fabrication hors UE	14	8%
		Fabrication dans l'UE	152	92%
	Nombre d'intervenants pendant la production	Plus d'un intervenant pendant la production	28	17%
		Un seul intervenant pendant la production	138	83%
	Nombre d'intervenants pendant la distribution	Plus d'un intervenant pendant la distribution	38	23%
		Un seul intervenant pendant la distribution	128	77%
Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque	Saisonnalité du produit ?	Fortement saisonnier	3	2%
		Modérément saisonnier	8	5%
		Non saisonnier	155	93%
Approvisionnement et fabrication des substances actives		Risque Faible	117	70%
		Risque Modéré	28	17%
		Risque Elevé	21	13%
Fabrication du produit fini		Risque Faible	105	63%
		Risque Modéré	61	37%
		Risque Elevé	0	0%
Chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini		Risque Faible	145	87%
		Risque Modéré	18	11%
		Risque Elevé	3	2%
Autres critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque		Risque Faible	3	2%
		Risque Modéré	8	5%
		Risque Elevé	155	93%

BIBLIOGRAPHIE

1. LEGIFRANCE ; Article R5124-49-1 - Définitions ruptures de stock et ruptures d’approvisionnement - Code de la santé publique ; [consulté le 21/03/2025].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/
2. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS ; Dossier Pharmaceutique ; [consulté le 13/08/2025].
Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/le-dossier-pharmaceutique/les-services-du-dp2>
3. LEGIFRANCE ; Article L5111-1 - Définition d’un médicament ; [consulté le 08/11/2025].
Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
4. LEGIFRANCE ; Article L5111-4 – Définition MITM - Code de la santé publique ; [consulté le 26/03/2025].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/2019-11-01
5. ANSM ; Données sur les ruptures de stock 2024 ; [consulté le 23/03/2025].
Disponible sur : <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>
6. ANSM ; Disponibilité des produits de santé ; [consulté le 09/11/2025].
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments?orderIndex=1&order=DESC>
7. FRANCE ASSOS SANTE ; Baromètre 2025 des droits des personnes malades ; [consulté le 13/08/2025].
Disponible sur : https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/barometre-2025-des-droits-des-personnes-malades-des-hauts-et-des-bas/
8. BRITISH PHARMACEUTICAL SOCIETY ; Effets indésirables médicamenteux liés à la pénurie de médicaments ; [consulté le 23/03/2025].
Disponible sur : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15550>
9. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS ; Bilan 2023 sur la sécurité des pharmaciens ; [consulté le 24/03/2025].
Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/bilan-des-agressions-des-pharmaciens-2023>

10. EUROPEAN COMMUNITY PHARMACISTS ; Prise de position sur les pénuries de médicaments ; [consulté le 24/03/2025].

Disponible sur : <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2024/06/Prise-de-position-du-GPUE-sur-les-p%C3%A9nuries-de-m%C3%A9dicament-2024-1.pdf>

11. LEGIFRANCE ; Préparations officinales ; [consulté le 13/08/2025].

Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765

12. ANSM ; Clarithromycine : recommandations de bon usage pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients ; [consulté le 13/08/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/clarithromycine-recommandations-de-bon-usage-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>

13. SENAT ; Comptes Rendus sur les pénuries de médicaments ; [consulté le 26/03/2025].

Disponible sur : https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230320/ce_penurie.html

14. LEGIFRANCE ; Articles L5121-29 à L5121-34 - Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments – Code de la santé publique ; [consulté le 28/03/2025].

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000051278621/2025-02-28>

15. LEGIFRANCE ; Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique ; [consulté le 28/04/2025].

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454/>

16. ANSM ; Liste MITM de l'ANSM ; [consulté le 09/11/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/notre-publions-la-liste-des-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-mitm>

17. ANSM ; Décision du 18/07/2025 définissant les modalités de déclaration des MITM à l'ANSM ; [consulté le 14/08/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-18-07-2025-definissant-les-modalites-de-declaration-des-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-a-lansm>

18. MINISTERE DU TRAVAIL, DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES ; Liste des médicaments essentiels ; [consulté le 13/07/2025].

Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_medicaments_essentiels_2024.07_08.pdf

19. MINISTERE DE LA SANTE, DES FAMILLES, DE L'AUTONOMIE ET DES PERSONNES HANDICAPEES ; Objectifs de la liste des médicaments essentiels ; [consulté le 14/08/2025].

Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/gestion-des-penuries-publication-de-la-liste-des-medicaments-essentiels-pour>

20. EMA ; Liste des médicaments critiques ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/availability-medicines-during-crises/union-list-critical-medicines>
21. EMA ; Méthodologie utilisée pour la création de la liste des médicaments critiques ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/methodology-identify-critical-medicines-union-list-critical-medicines_en.pdf
22. EMA ; Objectifs de la liste des médicaments critiques ; [consulté le 14/08/2025].
Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/availability-medicines-during-crises/union-list-critical-medicines>
23. OMS ; Liste des médicaments essentiels ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>
24. OMS ; Objectifs de la liste des médicaments essentiels ; [consulté le 14/08/2025].
Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/essential-medicines>
25. LEGIFRANCE ; Article R5124-49-4 – Stock de sécurité des MITM - Code de la santé publique ; [consulté le 04/04/2025].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308967
26. LEGIFRANCE ; Article R5124-49-1 – Notification des ruptures de stock à l'ANSM - Code de la santé publique ; [consulté le 21/04/2025].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/
27. ANSM ; Trustmed ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>
28. ANSM ; Mesures mises en place en cas de ruptures et de risques de ruptures ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/07/11/20230511-cr-ci-medicaments-penuries-vf.pdf>
29. ANSM ; Mesures de gestion de ruptures mises en place en 2024 ; [consulté le 13/07/2025].
Disponible sur : <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>

30. LEGIFRANCE ; Article L5121-31 – Plans de Gestion des Pénuries - Code de la santé publique ; [consulté le 21/04/2025].

Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703291

31. ANSM ; Lignes directrices pour l'élaboration des PGP pour les MITM ; [consulté le 22/04/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/22/20210722-pgp-lignes-directrices-annexe.pdf>

32. ANSM ; Plans de Gestions des Pénuries transmis ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/documents-transmis-le-21-07-2023-methotrexate>

33. ANSM ; Plans de Gestions des Pénuries transmis ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/documents-transmis-le-02-06-2023-vitamine-a-dulcis>

34. LEGIFRANCE ; Loi CADA ; [consulté le 14/08/2025].

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT0000000339241>

35. ANSM ; Modalité de dépôt des PGP ; [consulté le 26/04/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-un-plan-de-gestion-des-penuries-pgp>

36. EUROPEAN COMMUNITY PHARMACISTS ; Rapport sur les pénuries de médicaments 2024 ; [consulté le 13/07/2025].

Disponible sur : <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2025/01/PGEU-Medicine-Shortages-Report-2024.pdf>

37. EMA ; Plateforme européenne de surveillance des pénuries ; [consulté le 20/08/2025].

Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/european-shortages-monitoring-platform-esmp>

38. EUR-LEX ; Journal officiel de l'Union Européenne ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0123>

39. EMA ; Enregistrement des Points de Contact Unique Industriel (i-SPOC) pour l'approvisionnement et la disponibilité des médicaments ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/call-companies-register-their-industry-single-point-contact-i-spoc-supply-and-availability>

40. EMA ; Guide pour la mise en œuvre des plans de prévention des pénuries ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guidance-industry-implementing-shortage-prevention-plans-spp_en.pdf

41. EMA ; Guide pour la mise en œuvre des plans de réduction des pénuries ; [consulté le 21/08/2025].

Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicine-shortage-mitigation-plan-template_en.pdf

42. QUALITY TRAINING PORTAL ; Historique des AMDEC ; [consulté le 26/04/2025].

Disponible sur : <https://qualitytrainingportal.com/resources/fmea-resource-center/fmea-history/>

43. DRUG DISCOVERY & DEVELOPMENT ; Historique de la gestion des risques ; [consulté le 27/04/2025].

Disponible sur : <https://www.drugdiscoverytrends.com/risk-management-moving-from-theory-to-practice>

44. SAFETY CULTURE ; Gestion des risques ; [consulté le 27/04/2025].

Disponible sur : <https://safetyculture.com/fr/themes/gestion-des-risques/>

52. ICH ; Missions de l'ICH ; [consulté le 28/04/2025].

Disponible sur : <https://www.ich.org/page/mission>

53. ICH ; Histoire de l'ICH ; [consulté le 28/04/2025].

Disponible sur : <https://www.ich.org/page/history>

54. ICH ; Classification des lignes directrices ; [consulté le 28/04/2025].

Disponible sur : <https://www.ich.org/page/search-index-ich-guidelines>

55. ICH ; Organisation de l'ICH ; [consulté le 17/05/2025].

Disponible sur : https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ArticlesOfAssociation_v7-0_2025_0324_0.pdf

56. ICH ; Procédure officielle de l'ICH ; [consulté le 17/05/2025].

Disponible sur : <https://ich.org/page/formal-ich-procedure>

57. ICH ; ICHQ9 (R1) ; [consulté le 17/05/2025].

Disponible sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

58. ANSM ; Bonnes Pratiques de Fabrication ; [consulté le 17/05/2025].

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>

59. ICH ; ICHQ9 (R1) ; [consulté le 19/08/2025].

Disponible sur :

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_GuidelineStep4_2022_1219.pdf

60. ICH ; ICHQ9 ; [consulté le 25/05/2025].

Disponible sur : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf

61. SCIENCES DIRECT ; Analyse préliminaire des risques ; [consulté le 29/06/2025].

Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/preliminary-hazard-analysis>

62. SAFETY CULTURE ; Analyse préliminaire des risques ; [consulté le 29/06/2025].

Disponible sur : <https://safetyculture.com/fr/themes/evaluation-des-risques/analyse-preliminaire-des-risques/>

63. PQRI ; Risk Ranking and Filtering ; [consulté le 29/06/2025].

Disponible sur : https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf

64. SCIENTECAL ; AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité ; [consulté le 11/07/2025].

Disponible sur : <https://scientecal.com/methode-amdec/>

65. Food and Agriculture Organization of the United Nations ; Introduction to Hazard Analysis Critical Control Point ; [consulté le 12/07/2025].

Disponible sur : <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/a56f938c-7e92-4ffe-a901-f4494a2eeb64/content>

66. SAFETY CULTURE ; HAZOP ; [consulté le 12/07/2025].

Disponible sur : <https://safetyculture.com/fr/themes/hazop/>

67. IBM ; Arbre des défaillances ; [consulté le 12/07/2025].

Disponible sur : <https://www.ibm.com/fr-fr/think/topics/fault-tree-analysis>

68. SAFETY CULTURE ; Arbre des défaillances ; [consulté le 12/07/2025].

Disponible sur : <https://safetyculture.com/topics/fault-tree-analysis/>

69. ASQ ; Définition de l'amélioration continue ; [consulté le 08/11/2025].

Disponible sur : <https://asq.org/quality-resources/continuous-improvement>

81. LEEM ; Structure et missions du Leem ; [consulté le 27/08/2025].

Disponible sur : <https://www.leem.org/structures-et-missions-du-leem>

82. LEEM ; Informations_types_pouvant_etre_integrees_au_pgp_pj_reco_pgp_2019 ;
[consulté le 27/08/2025].

Disponible après connexion sur le site du Leem.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée VERVIN Sarah

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21802569

N° Thèse : 113

Nom et Prénom : VERVIN Sarah

Sujet : Amélioration continue au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant : revue et optimisation d'analyse de risques dans les plans de gestion des pénuries

Tours, le : 12/12/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Mme S. VERGOTE


Audrey GALLAIS

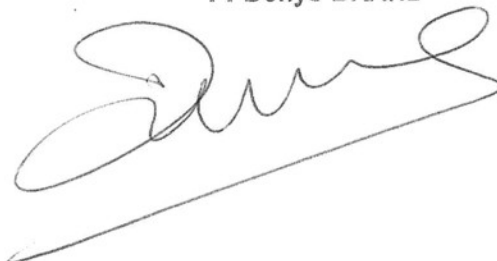


Electronically signed by: Audrey
GALLAIS
Reason: Co-directeur
Date: Dec 15, 2025 09:42:55 GMT+1

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, Prénom de l'étudiant : VERVIN Sarah	N° 113
TITRE DE LA THÈSE Amélioration continue au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant : revue et optimisation d'analyse de risques dans les plans de gestion des pénuries	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments est aujourd'hui un enjeu majeur de la santé publique. Ces dernières années, les laboratoires pharmaceutiques doivent faire face à des risques toujours plus importants de rupture de stock. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont particulièrement concernés en raison des conséquences graves de leur indisponibilité pour les patients. C'est pour ces raisons que l'ANSM a renforcé ses exigences en introduisant depuis 2016 les plans de gestions de pénuries. Cette thèse porte sur l'optimisation de l'analyse de risques dans les plans de gestion de pénurie au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant. Après avoir rappelé le cadre réglementaire et les limites des plans de gestion de pénuries actuels, la thèse explore les référentiels de gestion des risques (ISO, ICH Q9) et les outils disponibles. La méthode Risk Ranking and Filtering a été retenue comme la plus adaptée pour hiérarchiser les risques. Dans ce cadre, une grille de cotation intégrant les critères de risques établis par l'ANSM a été créée afin d'identifier les spécialités les plus à risque de rupture de stock au sein du portefeuille de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur du laboratoire. Cette démarche vise à renforcer la conformité des plans de gestion de pénuries par rapport aux exigences réglementaires mais surtout à permettre une priorisation des mesures à mettre en place sur les produits les plus à risque afin de limiter la survenue des ruptures de stock et ainsi garantir aux patients la continuité de leur traitement.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Rupture de stock – Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur – Plan de Gestion des Pénuries – Analyse de risques – Amélioration continue	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeure, Faculté de Pharmacie de Tours. MEMBRES : Madame GALLAIS Audrey, Pharmacien Assurance Qualité chez Sanofi Winthrop Industrie à Gentilly. Madame VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Tours. Madame TSENG ALIAS TSANG E FA Elisabeth, Pharmacien Affaires Réglementaires chez Sanofi Winthrop Industrie à Gentilly.	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 10 Décembre 2025 - Université de Tours, UFR Pharmacie	