



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2013

THESE n°

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2013

par

Mme Isabelle BARTHÉLÉMY

Née le 29 Mai 1987

A Lyon (69)

\*\*\*\*\*

**LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS EN ÉTABLISSEMENTS  
DE SANTÉ AU CANADA : EXEMPLE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERISITAIRE  
SAINTE-JUSTINE**

\*\*\*\*\*

JURY

Président : M. LE BORGNE Marc, Professeur

Directeur : M. BUSSIÈRES Jean-François, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

M. SCHNEIDER Nicolas, Docteur en pharmacie

*À ma famille,*

# Remerciements

*Jean-François Bussières,*

Pour ton accueil au sein de l'URPP et de m'avoir mise à contribution dans pleins de projets tout aussi intéressants les uns que les autres.

Pour ton dynamisme et ta capacité à transmettre ta passion envers la profession de pharmacien.

*Marc Le Borgne,*

Pour m'avoir aidé à réaliser mon projet d'acquérir une expérience professionnelle au Québec.

Pour avoir accepté d'être le président de ce jury.

*Roselyne Bouliou*

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Pour vos connaissances transmises en pharmacie clinique qui ont suscité en moi un intérêt particulier.

*Nicolas Schneider*

Pour ton amitié, tes précieux conseils, tes connaissances, ta bonne humeur.

Pour le plaisir d'avoir travaillé à tes côtés.

*Suzanne Atkinson*

Pour ton savoir et m'avoir aidé à mieux comprendre le circuit du médicament.

Merci à tout le personnel du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine que ce soit

techniciens ou pharmaciens qui ont contribué à faire avancer mes projets.

À ma petite maman, la meilleure au monde bien sûr. Je t'aime et suis fière d'être ta fille.

À Mathias, Cécile, Jérôme et David pour tout simplement partager le même sang, je me sens extrêmement chanceuse de vous avoir.

À Jeff, « oh ça va oh ! », pour partager et pimenter le quotidien de notre Nouné.

À Jean, parti trop tôt mais quelque part toujours là.

À Minh, mon petit panda, pour être tout simplement toi.

À Papi et Mamie, solides comme des rocks, les meilleurs !

À Marie, une amitié qui m'est très chère et qui me permet d'avancer dans la vie.

À Caroline, Keitly, Nanou, Ally, Angie, Isa, Laure, Fanny, Carole, Mélanie mes amies de cœur,  
je vous kiffe les meufs !!!

À Salim, Bruno, Dantec, Romz, Pep, « OH MAIS KESTA? »... toujours au top du top !

À ma Paulette qui se reconnaîtra... Saigon est là et restera !

À la fouine number two... toujours là pour fouiner quand il le faut.

À Axou, amitié sincère, contente qu'on se soit retrouvés.

# Abréviations

AC-C : Avis de conformité avec conditions

ACGAP : Association canadienne de la gestion de l'approvisionnement pharmaceutique

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

AHA : Association des hôpitaux américains

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ASHP : American Society of Health System Pharmacists

CEPMB : Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés

CHUSJ : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CIM : Centre d'information sur le médicament

CMDP : Conseil des Médecins, Dentistes et Pharmaciens

CSAO : Comité de suivi de l'approvisionnement des officines

DIN : Drug Identification Number

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practice

GPO : Group Purchasing Organization

GRC : Gendarmerie Royale du Canada

INESS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

ISMP : Institute for Safe Medication Practice

NPN : Natural Product Number

OPQ : Ordre des Pharmaciens du Québec

PAS : Programme d'Accès Spécial

PCEM : Programme commun d'évaluation des médicaments

RAMQ : Régime de l'assurance maladie du Québec

URPP : Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique

USP : United States Pharmacopei

**LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS EN  
ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ AU CANADA :  
EXEMPLE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERISITAIRE  
SAINTE-JUSTINE**

Introduction .....	3
1. Le médicament au Canada.....	6
1.1. Définition .....	6
1.2. Commercialisation .....	7
1.2.1. Loi sur les aliments et drogues et Santé Canada .....	7
1.2.2. Fixation du prix des médicaments.....	10
1.2.3. Assurance-médicaments publics .....	11
1.3. Achats de médicaments en établissement de santé .....	12
1.3.1. Les groupes d'achats au Canada .....	13
1.3.2. Le comité des pharmaciens .....	14
1.3.3. Processus contractuels.....	15
1.3.4. Contrat d'approvisionnement de Sigmasanté.....	18
1.3.5. Cahier des charges de Sigmasanté .....	18
1.4. Approvisionnement en établissement de santé .....	20
1.4.1. Médicaments avec avis de conformité .....	20
1.4.2. Médicaments sans avis de conformité : le Programme d'accès spécial .....	21
1.4.3. Gestion des stocks .....	23
1.4.4. Gestion des commandes : exemple au Centre Hospitalier Universitaire Sainte- Justine de Montréal .....	24
1.4.5. Prêts et emprunts de médicaments inter-établissements .....	25
2. Les ruptures d'approvisionnement de médicaments .....	28
2.1. Définitions.....	28
2.2. Le cadre réglementaire canadien .....	30
2.3. Causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments.....	30
2.3.1. Facteurs réglementaires et législatifs .....	31
2.3.2. Facteurs source de matières premières et production.....	33
2.3.3. Facteurs économiques .....	35
2.3.4. Facteurs business et marché .....	36



2.3.5. Facteurs de distribution .....	39
2.3.6. Les barrières à l'importation de médicaments .....	40
2.4. La crise Sandoz .....	46
2.4.1 Contexte .....	46
2.4.2. Gestion de la crise au CHU Sainte-Justine de Montréal .....	48
2.4.3. Vendredi PM .....	55
2.4.4. Conséquences dans le milieu hospitalier.....	57
2.5. Recommandations des comités canadiens .....	60
2.6. Situation internationale .....	69
2.6.1.États-Unis .....	69
2.6.2. France .....	72
Discussion .....	77
Conclusion.....	80
Références bibliographiques .....	81
Annexes.....	96
Annexe 1 : Schéma de la Gestion et de l'offre de médicaments au Canada.....	96
Annexe 2 : Recommandations des comités canadiens.....	97
Annexe 3 : Poster - congrès RISQ+H 2012 – Montréal .....	98
Annexe 4 : Poster - congrès de l'ESCP 2012 - Belgique.....	99

# Introduction

Depuis les années soixante-dix, les ruptures d'approvisionnement de médicaments ont fait l'objet de nombreux écrits (1-2). Il faut toutefois attendre les années deux mille pour qu'elles deviennent une préoccupation quotidienne des pharmaciens et qu'elles dépassent les frontières de la littérature pharmaceutique (3-5). Aux États-Unis, l'American Society of Health-System Pharmacists organise au début des années deux mille un symposium sur cette problématique (6). Dans la foulée de ces travaux, des autorités gouvernementales et des sociétés savantes canadiennes et américaines font le point, émettent des recommandations et établissent des lignes directrices afin de limiter la survenue des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de faciliter leur prise en charge par les professionnels de la santé (7-13). La problématique des ruptures d'approvisionnement a fait l'objet d'une couverture médiatique sans précédent au cours des derniers mois, tant aux États-Unis qu'au Canada (14-19). Ces reportages font ressortir une augmentation du nombre et du caractère préoccupant des ruptures de stocks, tant pour les patients que pour les professionnels de la santé concernés. Le plus souvent, une rupture d'approvisionnement de médicaments ne constitue pas une menace pour la santé des patients, parce qu'il existe une solution de remplacement chez un autre fabricant ou une autre teneur de la même entité générique chez le fabricant à l'origine de la rupture de stock. Toutefois, plusieurs ruptures d'approvisionnement récentes ne comportent aucune solution de substitution (p. ex. hydralazine, cytarabine, thiopental, dacarbazine, succinylcholine, etc.). Les pharmaciens d'hôpitaux se sont habitués aux pénuries de médicaments au cours des dernières années. Par exemple, en 2010, 94 % des pharmaciens canadiens sondés ont affirmé avoir eu des problèmes à trouver un médicament au cours de la semaine précédente (9). Un sondage mené en 2010 auprès des membres de l'American Society of Health-System Pharmacists a révélé que les pharmaciens de même que les techniciens en pharmacie passaient en moyenne de 8 à 9 heures par

semaine à résoudre des problèmes liés aux pénuries de médicaments (3). De plus, ces pénuries ne sont pas limitées à l'Amérique du Nord; elles sont un problème mondial (20). Leurs causes sont multiples, notamment les ruptures d'approvisionnement, changements aux exigences réglementaires, pénuries de matières premières, retraits, stratégies gouvernementales d'établissement des prix et monopolisation de la fabrication (9). Dans la foulée des pénuries actuelles des produits de Sandoz déclarées en février 2012, les gestionnaires des pharmacies d'hôpitaux passent le plus clair de leur temps à surveiller l'approvisionnement en médicaments et à travailler avec les cliniciens afin de composer avec ces pénuries. Dans cette ère de mondialisation, les fabricants de médicaments, tout comme les hôpitaux, cherchent continuellement à réduire les coûts. L'un des moyens pour y parvenir est la concentration de la fabrication. Or, lorsqu'un fabricant donné connaît un ralentissement de sa production, c'est toute la planète qui peut être touchée. Dans une récente étude publiée par la Food and Drug Administration américaine, 55 (43 %) des 127 pénuries ont été attribuées à des problèmes de qualité de fabrication (21). Les hôpitaux ont pour mandat d'assurer des soins de haute qualité tout en faisant des économies. En tant que gestionnaires, les pharmaciens sont nombreux à faire affaire avec des groupements d'achats, comme Sigmasanté au Québec et Medbuy ou HealthPRO dans le reste du Canada. Ces trois groupements d'achats représentent environ 90 % du marché des pharmacies d'hôpitaux canadiennes. À l'heure actuelle, les groupements d'achats émettent des appels d'offres pour des termes de trois à cinq ans, qui permettent au fournisseur unique retenu de réduire ses coûts de production et de soumettre une offre inférieure pour le prochain appel d'offres. Cependant, il est important de maintenir une saine concurrence dans le marché canadien des médicaments afin de garantir la chaîne d'approvisionnement en médicaments essentiels par plusieurs fabricants.

Des travaux basés sur les ruptures déclarées au Canada mettent en évidence pas moins de 450 produits en rupture d'approvisionnement par année depuis 2006 (22-23). En réponse à ces

travaux de recherche, un site web canadien de déclaration volontaire par les grossistes et les pharmaciens d'établissements des ruptures d'approvisionnement a été mis en place par l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP) du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine dès janvier 2011 (24). La Food and Drug Administration (FDA) et l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) aux États-Unis hébergent des sites similaires (25-26).

Des écrits récents mettent en avant la nécessité d'un cadre théorique afin d'éviter des jugements arbitraires face à des situations de crise d'approvisionnement (27). Les ruptures d'approvisionnement de médicaments ont des conséquences sur les résultats de santé et nécessitent une importante collaboration entre les pharmaciens et le personnel médical (28). En 2012 aux États-Unis, il est rapporté qu'au moins 22 agents contre le cancer sont en rupture, qu'au moins 400 études du National Cancer Institute comportent au moins un agent en rupture et que les essais cliniques sont ralentis à causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments (29).

Les pénuries de médicaments sont un phénomène peu à peu reconnu comme un enjeu de sécurité internationale pour lequel il est aujourd'hui urgent d'agir.

# 1. Le médicament au Canada

## 1.1. Définition

La loi sur les aliments et drogues définit le médicament par le mot « drogue » comprenant les substances ou les mélanges de substances fabriqués vendus et présentés comme pouvant servir au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux. Les médicaments, incluent les produits pharmaceutiques sur ordonnance et sans ordonnance, les désinfectants et des produits d'hygiène revendiquant un pouvoir désinfectant. Quand un produit est vendu pour traiter ou prévenir des maladies ou des symptômes, il est considéré comme un médicament et est assujéti à la Loi sur les aliments et drogues et ses Règlements. La définition de médicaments inclut tous les produits détenant un DIN (drug identification number) ou un NPN (Natural Product Number) disponible sur le marché canadien et tout médicament provenant d'autres législations (pays) (30). Au Canada, la pratique médicale et pharmaceutique est régie par les lois fédérales (Canada) et provinciales (i.e Québec).

La législation fédérale (la loi sur les aliments et drogues et la loi réglementant certaines drogues et autres substances) concerne la préparation, l'étiquetage, l'emballage, la prescription et la vente des médicaments par les pharmaciens. Santé Canada a la responsabilité d'appliquer les exigences réglementaires relatives aux médicaments approuvés, ce qui comprend l'étiquetage, l'emballage, l'importation et les bonnes pratiques de fabrication (31). Les médicaments qui n'ont pas été approuvés par Santé Canada ne peuvent être mis sur marché canadien. Chaque province encadre ensuite la pratique au moyen de standards rédigés par l'autorité provinciale (i.e l'Ordre des Pharmaciens du Québec) (32). Avant que les médicaments ne soient autorisés pour la vente au

Canada, Santé Canada évalue leur innocuité, leur efficacité et leur qualité et approuve ceux dont le profil risques/avantages est jugé acceptable. Avant d'avoir l'autorisation de commercialiser un produit, le fabricant doit présenter une preuve scientifique substantielle de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit comme le requiert la Loi sur les aliments et drogues (33).

## 1.2. Commercialisation

### 1.2.1. Loi sur les aliments et drogues et Santé Canada

La loi sur les aliments et drogues énoncent certaines règles régissant la commercialisation des médicaments au Canada (30). Pour être mis sur le marché, un médicament requiert un avis de conformité qui est une autorisation de mettre un médicament sur le marché et ce, à la condition que le promoteur entreprenne des études supplémentaires pour en vérifier l'avantage clinique. Les responsabilités de Santé Canada relatives à la commercialisation des médicaments englobent les activités fondamentales suivantes :

- examiner les demandes relatives aux essais cliniques devant être réalisés au Canada;
- examiner les demandes d'autorisation de mise sur le marché et de modification post-commercialisation présentées par les fabricants;
- surveiller l'innocuité des médicaments offerts sur le marché canadien et communiquer aux professionnels de la santé et au public les risques liés à l'innocuité de ces produits, en collaboration avec l'industrie;

- faire appliquer et respecter la réglementation en vigueur, y compris les règlements visant les essais cliniques, la fabrication de médicaments et la déclaration des effets indésirables, au sein de l'industrie pharmaceutique.

Pour s'acquitter de ces responsabilités, le Ministère de la Santé met en œuvre diverses activités liées à la réglementation qui visent à évaluer et à surveiller l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments avant et après leur commercialisation (34).

L'avis de conformité est émis en vertu de l'article C.08.004 du règlement sur les aliments et drogues. Une fois que le promoteur a fourni des preuves satisfaisantes de l'efficacité clinique du médicament à Santé Canada qui estime que toutes les conditions convenues au départ ont été remplies, les conditions associées à l'autorisation de mise sur le marché sont retirées, conformément à la politique sur les AC-C. On compte environ 13 000 médicaments en vente au Canada, dont beaucoup sont essentiels à la prestation de soins de santé de haute qualité (35).

La participation de plusieurs acteurs importants du système de réglementation est essentielle pour faire en sorte que les médicaments soient utilisés de façon sûre et efficace : le public canadien, les professionnels de la santé et l'industrie pharmaceutique.

La population canadienne compte sur Santé Canada pour approuver des médicaments qui ont fait la preuve de leur innocuité, de leur qualité et de leur efficacité et pour diffuser, en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, des renseignements sur l'innocuité et les précautions d'emploi des produits qui sont exacts et actuels. La population canadienne se porte volontaire pour participer à des essais cliniques comptent également sur le Ministère de la Santé, qui doit s'assurer que les essais autorisés sont conçus de manière à ne pas exposer les participants à des risques inutiles.

Les professionnels de la santé jouent un rôle important en favorisant le bon emploi des

médicaments. Pour être en mesure d'informer le public sur les risques et les avantages des différents médicaments, les professionnels de la santé comptent sur Santé Canada et les fabricants de médicaments pour diffuser de l'information exacte, actuelle et officiellement approuvée sur l'innocuité et l'emploi des médicaments. Les professionnels de la santé peuvent également contribuer à la surveillance des médicaments approuvés pour en assurer l'innocuité continue. Comme ils sont souvent les premiers à prendre conscience des effets indésirables graves des médicaments, ils constituent une source essentielle d'information sur l'innocuité des médicaments. Santé Canada leur demande de communiquer ces renseignements dès qu'ils en prennent connaissance, soit au fabricant, soit directement au Ministère de la Santé. Ils contribuent ainsi à améliorer les connaissances sur les risques et les avantages des produits. Les responsabilités légales qui incombent à l'industrie pharmaceutique sont énoncées dans le règlement sur les aliments et drogues. En vertu du règlement, l'industrie doit assumer une importante responsabilité en matière de protection de la santé et de la sécurité du public. Par exemple, l'industrie doit obtenir l'autorisation de Santé Canada avant d'entreprendre des essais cliniques sur des médicaments non approuvés. Elle doit, dans ses présentations, prouver à Santé Canada qu'un médicament satisfait aux exigences en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité. Après que le Ministère de la Santé ait autorisé la vente d'un médicament, les fabricants ont l'obligation de signaler tous les effets indésirables graves à Santé Canada et de préserver la qualité de leur produit. Les fabricants sont également tenus de communiquer toute nouvelle information sur l'innocuité d'un produit aux professionnels de la santé et aux consommateurs (33).

La stratégie mise en œuvre par Santé Canada pour réglementer les médicaments s'articule autour de divers éléments bien définis du processus de réglementation qui mène à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament.



### 1.2.2. Fixation du prix des médicaments

Au Canada, le prix des médicaments, qu'ils soient novateurs ou génériques, est fortement réglementé par les autorités publiques.

Le prix des médicaments novateurs est fixé lors de leur mise en marché par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), un organisme fédéral, en fonction des prix moyens observés dans sept pays industrialisés (France, Allemagne, Italie, Suède, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis) (36).

Le prix des médicaments génériques, quant à lui, est réglementé par les gouvernements provinciaux qui imposent presque tous un plafond. Ce prix plafond varie selon un pourcentage – de 25 à 45 % selon la province – du prix des médicaments brevetés appartenant à la même classe thérapeutique. Le gouvernement de l'Ontario a été le premier, au début des années 1990, à adopter une politique de plafonnement des prix, qu'il n'a cessé d'abaisser depuis, pour les médicaments génériques (37). La dernière réforme mise en œuvre en 2010 fait en sorte que le prix des médicaments génériques ne peut plus excéder 25 % de celui du médicament breveté de référence (38). D'autres provinces ont emboîté le pas et imposé un prix maximal similaire ces dernières années. Le Québec a pour sa part adopté une politique selon laquelle tout fabricant de génériques doit lui consentir le meilleur prix en vigueur au Canada pour ses produits, s'il désire que ceux-ci soient inscrits au formulaire des produits remboursables par les régimes d'assurance médicaments (39). L'objectif que les provinces cherchent à atteindre avec ces politiques de plafonnement des prix est de maîtriser les coûts des régimes d'assurance médicaments.

Des études ont montré que la mise en marché des médicaments génériques est plus souvent couronnée de succès dans les pays où il n'existe pas de plafonnement des prix (40). Des données internationales montrent également que les contrôles de prix peuvent mener à des prix plus élevés (41). Les politiques de plafonnement du prix des médicaments, et les effets pervers qui en découlent, ne se limitent pas qu'au Canada. Aux États-Unis, une étude récente a montré que la modification en 2005 des politiques d'abaissement des prix dans le cadre du régime d'assurance public Medicare a contribué aux pénuries de médicaments injectables qu'a connues le pays ces dernières années (42). Les médicaments destinés aux patients couverts par ce programme ont été beaucoup plus susceptibles de faire l'objet de pénuries que les autres, en raison des prix maximaux imposés par le gouvernement américain qui ont fortement réduit leur rentabilité.

Prix plafond des médicaments génériques dans les provinces canadiennes (juillet 2012) (43)	
Province	Prix plafond des médicaments génériques (en % du prix des médicaments brevetés)
Colombie-Britannique	35%
Alberta	35%
Saskatchewan	35%
Manitoba	25 % (plus bas prix en vigueur au Canada)
Ontario	25%
Québec	25 % (plus bas prix en vigueur au Canada)
Nouveau-Brunswick	40%
Île-du-Prince-Édouard	Pas de prix plafond
Nouvelle-Écosse	35%
Terre-Neuve-et-Labrador	45%

### 1.2.3. Assurance-médicaments publics

Le gouvernement du Canada offre un régime d'assurance-médicaments à environ un million de Canadiennes et de Canadiens qui font partie de groupes admissibles. Parmi ces groupes, on

retrouve les Premières nations et les Inuits, les militaires, les anciens combattants, les membres de la Gendarmerie Royale du Canada (GRC) ainsi que les détenus des pénitenciers fédéraux. Toutes les provinces du Canada ont des régimes d'assurance-médicaments publics destinés à certains groupes de population (essentiellement les personnes âgées et celles qui reçoivent de l'aide sociale). La liste des médicaments que ces régimes assurent se trouve sur le formulaire pharmaceutique de chaque province. C'est avec le concours de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) que les provinces décident d'ajouter un médicament donné à la liste de leur formulaire pharmaceutique.

L'ACMTS est un organisme indépendant et sans but lucratif financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux (à l'exception du Québec). L'ACMTS est responsable du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM). Tous les régimes d'assurance-médicaments publics participent au PCEM (à l'exception du Québec) ; on compte donc six régimes fédéraux, neuf régimes provinciaux et trois régimes territoriaux. Le PCEM évalue l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité des médicaments approuvés par Santé Canada par rapport à d'autres traitements. Puis, il adresse ses recommandations aux régimes d'assurance-médicaments participants quant à leur inscription sur la liste des médicaments assurés (44). En Juin 2012, le Comité permanent de la Santé a indiqué dans ses recommandations que l'AMCTS, étant données ses responsabilités actuelles et ses liens avec les gouvernements provinciaux et territoriaux, pourrait jouer un plus grand rôle dans le cadre d'une stratégie de gestion des pénuries de médicaments, notamment concernant la communication de l'information clinique sur le recours à des traitements de rechanges (12).

### 1.3. Achats de médicaments en établissement de santé

### 1.3.1. Les groupes d'achats au Canada

Au Canada, les achats de médicaments en milieu hospitalier s'effectuent par l'intermédiaire de groupe d'achats. L'Office québécois de la langue française définit les « achats groupés» (group purchasing) comme étant un «procédé selon lequel les organismes regroupent leurs achats de matériels, d'articles, de matières et d'autres fournitures en vue d'obtenir des conditions avantageuses » (45). Ainsi, plusieurs hôpitaux s'associent afin de consolider des volumes d'achats par le biais d'un approvisionnement en commun. Les achats groupés peuvent résulter d'une centralisation des achats. Acheter des médicaments en groupe permet d'obtenir un prix plus avantageux. En même temps que le groupe d'achats conclue une entente globale d'approvisionnement avec les fabricants, ils élisent également un grossiste permettant ainsi une distribution centralisée définie comme étant un processus structuré permettant à un établissement d'acheter ses produits à partir d'un distributeur (grossiste) au lieu d'acheter directement auprès de chaque fabricant. Nollet, Beaulieu et O'Brien ont identifié six facteurs critiques exerçant une influence prépondérante dans le développement des groupes d'achats: l'intervention gouvernementale, la nature des bénéficiaires, la stratégie d'approvisionnement, la structure de gestion de l'approvisionnement en commun, les ressources déployées et la nature des relations avec les fournisseurs. Nous reprenons ces facteurs en précisant le contexte d'achats groupés dans le domaine pharmaceutique (46).

Au Canada, un médicament breveté détient un brevet actif auprès de l'Office de la protection intellectuelle du Canada pour une durée de 20 ans et est généralement commercialisé par un fabricant de l'industrie pharmaceutique dite innovatrice. Dans le domaine des achats groupés, les médicaments brevetés sont aussi appelés uni-sources. À l'échéance du brevet applicable, un médicament peut être fabriqué par d'autres fabricants de l'industrie pharmaceutique dite générique. Les médicaments non brevetés sont alors appelés multi-sources.

Au Québec, ce sont des groupes d'achats qui sont responsables d'acheter les médicaments pour les hôpitaux. Ces derniers procèdent par appels d'offres. La province compte 11 groupes d'achats qui regroupent les établissements par région. Le Québec compte onze corporations d'approvisionnement à but non lucratif responsables d'achats annuels. Toutefois, certaines corporations ont décidé d'unir leurs efforts de sorte qu'il n'existe actuellement que six ententes médicaments au Québec (Montréal-Estrie-Laval, Laurentides-Lanaudières-Coeur du Québec, Montérégie, Abitibi-Témiscamingue, Des-deux-Rives, Outaouais). Au niveau canadien, on relève plusieurs groupes d'achats et quelques particularités. Health Pro/BCHS représente le seul groupe d'achats à but lucratif ; on le retrouve principalement en Ontario et en Colombie-Britannique. Medbuy est un groupe important qui œuvre en Ontario et dans les provinces maritimes. Plusieurs provinces se sont dotées d'un seul groupe d'achat pour la majeure partie de leur territoire (p.ex. Capital Health Authority –CHA en Alberta, Saskatchewan Association of Health Organisations–SAHO en Saskatchewan, Winnipeg Regional Health Authority–WRHA au Manitoba, Contract Management Systems–CMS à l'Île-du-Prince-Édouard, etc.).

### 1.3.2. Le comité des pharmaciens

Sigmasanté, un parmi les 11 groupes d'achats au Québec, est une corporation à but non lucratif aux termes de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Depuis 1994, Sigmasanté gère la négociation en commun de biens et services acquis par les établissements de santé et de services sociaux de Montréal et de Laval dans le but de leur permettre de réaliser des économies, et ce, dans un souci d'équité, d'excellence, de transparence et dans le respect de leurs besoins.

Pour plusieurs ententes de biens et de services, Sigmasanté se dote d'un comité d'usagers représentatifs provenant du personnel du réseau de la santé. Dans le cas de l'entente médicaments et de l'entente de distribution centralisée en établissement de santé, le comité

d'usagers se nomme « Comité des pharmaciens ». Ce comité désigne un groupe de travail composé de 10 pharmaciens élus par l'assemblée des chefs de département de pharmacie de Montréal métropolitain, de deux pharmaciens élus par l'assemblée des chefs de département de pharmacie de l'Estrie et auquel siègent trois représentants de Sigmasanté. Le Comité des pharmaciens a pour mandat de veiller au bon fonctionnement de l'entente d'approvisionnement de médicaments, de sa planification à son application. Le comité d'utilisateurs permanent a pour rôle de participer à la gestion du processus d'approvisionnement des médicaments et produits pharmaceutiques, notamment de participer à la rédaction des clauses relevant de son champ d'expertise, de faire l'analyse des soumissions dans le cadre des appels d'offres de médicaments, de recommander l'attribution des contrats sous sa responsabilité et de faire le suivi des contrats qui en découlent.

### 1.3.3. Processus contractuels

Au Canada, l'ensemble des fournitures et des médicaments utilisés en hôpital font l'objet d'appels d'offres publics sous l'égide de groupes d'achats (p. ex. HealthPro [[www.healthprocanada.com](http://www.healthprocanada.com)], Medbuy [[www.medbuy.ca](http://www.medbuy.ca)], Sigmasanté). Ces appels d'offres sont publiés sur des plates-formes électroniques (p. ex. Se@o [<https://www.seao.ca>]) respectant le cadre général des accords de commerce internationaux. En vertu de ce cadre législatif, le pharmacien est le principal décideur et acheteur des médicaments utilisés en hôpital. Au Québec, le processus d'octroi est balisé par la Loi sur les contrats des organismes publics (47). En ce qui concerne les ententes d'achats groupés portant sur les médicaments, chaque groupe d'achat utilise l'expertise d'un comité de pharmaciens afin de choisir les produits et les fabricants (48). Il existe deux types d'ententes, une globale et une personnalisée. L'entente globale regroupe les produits et les fabricants choisis par le comité des pharmaciens. L'entente

personnalisée est épurée de la globale afin de s'adapter aux besoins spécifiques de chaque établissement de santé. En vertu de ce processus, l'organisme public adjuge le contrat au fournisseur qui a soumis le prix le plus bas. De plus, l'organisme public peut, dans la détermination du prix le plus bas, tenir compte du niveau de qualité afin d'ajuster les prix soumis. Cette évaluation de la qualité doit être fondée sur un minimum de trois critères requis pour l'atteinte d'un « niveau de performance acceptable » précisés aux documents d'appel d'offres (49). Par exemple, le comité des pharmaciens de Sigmasanté adjudique le contrat au plus bas soumissionnaire conforme. A priori, tous les médicaments détenant un avis de conformité de Santé Canada sont conformes. Toutefois, malgré cet avis, il arrive que certains produits ne soient pas conformes aux critères convenus (p. ex. étiquette non bilingue ou difficile à lire, conditionnement problématique). Les groupes d'achats signent des ententes à partir des quantités de médicaments déterminées. Les quantités déterminées par les membres sont le plus souvent basées sur l'historique de consommation antérieure et sur la planification des besoins futurs. Ces quantités ne sont données qu'à titre indicatif compte tenu de l'évolution des données probantes (un établissement n'est pas tenu d'acheter les quantités qu'il a déclarées s'il a des motifs raisonnables d'expliquer le recours à une entité générique distincte). De plus, la sélection d'une entité générique au sein d'un hôpital relève du comité de pharmacologie de l'hôpital plutôt que du comité d'usagers du groupe d'achats. Bien que le comité d'usagers du groupe d'achat soit formé de pharmaciens d'établissement, la responsabilité juridique de la tenue de la liste de médicaments d'un établissement en particulier revient au comité de pharmacologie de cet établissement, qui peut tenir compte de l'efficacité, de l'innocuité et des aspects pharmacoéconomiques et pratiques. Ainsi, le partage du marché entre plusieurs entités génériques distinctes se fait préalablement à l'appel d'offre. De même, la représentation pharmaceutique effectuée par les fabricants de médicaments cible au préalable les décideurs (p. ex. pharmaciens,

médecins) dans les hôpitaux afin de positionner favorablement les thérapies émergentes et existantes.



#### 1.3.4. Contrat d'approvisionnement de Sigmasanté

Le contrat d'approvisionnement s'effectue entre les établissements participants ayant dûment mandaté Sigmasanté pour agir en leur nom et l'adjudicataire retenu à la suite de l'appel d'offres. Sigmasanté agit pour le compte des clients identifiés à l'appel d'offre. Sigmasanté a eu le mandat de procéder à la gestion de l'appel d'offres, à la signature du contrat et au suivi administratif du contrat. L'appel d'offres vise la conclusion de contrats pour l'acquisition de médicaments et produits pharmaceutiques divers par les établissements de santé. Le fournisseur répondant à cet appel d'offres a présenté une soumission conforme aux exigences fixées à cet égard dans l'appel d'offres. La soumission présentée par le fournisseur peut avoir été retenue ou rejetée selon les procédures prévues à l'appel d'offres pour les biens identifiés. Dans le cas où la soumission aurait été retenue, les différentes parties doivent procéder à l'exécution du contrat les liant.

#### 1.3.5. Cahier des charges de Sigmasanté

Le cahier des charges est un document liant le mandataire, Sigmasanté, et l'adjudicataire qui est le fabricant auquel le contrat a été attribué. Dans ce document on y décrit les obligations et tâches à accomplir du fabricant envers le mandataire concernant l'approvisionnement en médicaments et produits pharmaceutiques divers.

Dans ce document, le fabricant convient de la nécessité du comité des 12 pharmaciens ayant pour rôle de participer à la gestion du processus d'approvisionnement des médicaments et produits pharmaceutiques, notamment de participer à la rédaction des clauses relevant de son champ d'expertise, de faire l'analyse des soumissions dans le cadre des appels d'offres de médicaments, de recommander l'attribution des contrats sous sa responsabilité et de faire le suivi des contrats qui en découlent. Parmi les clauses établies, certaines sont relatives aux ruptures

d'approvisionnement de médicaments. En effet, il est mentionné que le fabricant est tenu d'aviser Sigmasanté en cas de toute indisponibilité d'un produit pharmaceutique pour une période de plus de cinq jours ouvrables. Il doit également, lui-même, en faire l'inscription et la mise à jour en temps réel sur le site des pénuries de médicaments vendredipm, à partir des paramètres d'accès individuel qui lui sont donnés (24). Le fabricant est ainsi tenu de maintenir une information constante relative aux ruptures d'approvisionnement de médicaments sur ce site web. Cette information comprend notamment le numéro du produit chez le fabricant, le numéro du produit chez le grossiste, le DIN, la description du produit, la date de début et de retour en stock...

Dans le cas d'une rupture de marchandise dépassant 60 jours, le fabricant doit verser au grossiste un frais de gestion de 25 dollars pour chacune des commandes provenant de chacun des établissements. Si la rupture d'approvisionnement est supérieure à 90 jours ou si elle se produit à plus de deux reprises, Sigmasanté se réserve le droit, à sa seule discrétion, de retirer le produit du contrat. Le fabricant comprend que le grossiste doit prouver au fabricant à qui il réclame la différence de prix qu'il n'est pas lui-même en faute pour la commande en souffrance. Sigmasanté peut arbitrer les situations problématiques, le cas échéant.

Dans le cas où les quantités commandées dépasseraient largement les quantités à l'appel d'offres, il incombe au fabricant d'en informer Sigmasanté, dans les plus brefs délais, afin de déterminer si des dispositions particulières peuvent être prises.

## 1.4. Approvisionnement en établissement de santé

(Annexe 1)

### 1.4.1. Médicaments avec avis de conformité

Une fois qu'un médicament a été approuvé par Santé Canada, les fabricants et les acheteurs sont libres de conclure des marchés commerciaux d'approvisionnement. Les entreprises pharmaceutiques fabriquent et fournissent les médicaments nécessaires. Les provinces (e.g. les groupes d'achats) et les territoires prennent des dispositions avec les fournisseurs pour acheter les médicaments en question. Santé Canada n'a aucun rôle à jouer à cet égard.

L'Association canadienne de la gestion de l'approvisionnement pharmaceutique (ACGAP) s'est décrite comme étant la porte-parole de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique au Canada, car elle réunit les grossistes pharmaceutiques, les chaînes de pharmacie autonomes et les fabricants de médicaments. Plus de 95 % des produits pharmaceutiques sont distribués aux pharmacies communautaires et en milieu hospitalier ainsi qu'aux centres de soins de longue durée et de soins spécialisés par les grossistes pharmaceutiques et les chaînes de pharmacie autonomes. Le rôle de l'ACGAP consiste à gérer la chaîne d'approvisionnement en médicaments. Lorsque la quantité d'un certain médicament est limitée, le réseau de l'ACGAP participe alors au processus d'attribution pour que le produit visé soit distribué dans tout le pays de façon juste et équitable, en fonction de l'historique des tendances d'utilisation.

Le pharmacien peut se procurer les médicaments directement du fabricant ou par l'intermédiaire d'un grossiste. Cette tâche peut être déléguée à une personne habilitée conformément à la norme 90.01 2 du code de déontologie (50). Les corporations d'achats sont également responsables d'établir un contrat de distribution avec un grossiste. Le comité des pharmaciens de Sigmasanté s'arrange normalement pour que les contrats de médicaments et de distribution soient attribués en

même temps et se terminent en même temps. Là encore, le comité établit des exigences auxquelles les grossistes doivent répondre pour se voir attribuer le contrat de distribution.

#### 1.4.2. Médicaments sans avis de conformité : le Programme d'accès spécial

Le Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada permet aux praticiens et aux professionnels de la santé d'avoir accès à des médicaments et à des instruments médicaux dont la vente n'a pas encore été autorisée au Canada en vertu d'une exemption réglementaire. Le PAS permet aux médecins qui traitent des patients atteints de maladies graves ou mortelles d'accéder à des médicaments non disponibles sur le marché, lorsque les thérapies habituelles se sont révélées inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles. Le PAS autorise un fabricant à vendre un médicament qui ne peut autrement être vendu ou distribué au Canada. Les médicaments auxquels le PAS pourrait donner accès sont les produits pharmaceutiques, biologiques et radiopharmaceutiques dont la vente est interdite au Canada (51).

Selon la Loi sur les services de santé et les services sociaux (LRQ 2003, c. S-5.1, art 116), « Un établissement ne peut fournir que des médicaments qui apparaissent sur la liste dressée à cette fin par le ministre. Cette liste ne comprend que des médicaments qui ont reçu un avis de conformité du gouvernement fédéral (i.e. qui détiennent un DIN) pour des indications approuvées. (...) Un établissement où est institué un Conseil des Médecins, Dentistes et Pharmaciens (CMDP) peut également fournir un traitement d'exception d'autres médicaments que ceux apparaissant sur la liste visée ou qui n'ont pas obtenu l'avis de conformité du gouvernement fédéral. (...) Dans ces cas, le médecin ou le dentiste qui désire utiliser ou prescrire ces médicaments doit obtenir l'autorisation écrite du CMDP. En cas d'urgence (...) il peut l'utiliser ou le prescrire avant d'avoir obtenu l'opinion ou l'autorisation écrite du CMDP. » Il doit cependant le plus tôt possible obtenir

l'opinion ou l'autorisation requise et motiver à la fois l'urgence d'utiliser ou de prescrire le médicament et sa décision (52). Toute demande d'achat via le programme d'accès spéciale faite par un prescripteur doit être préalablement autorisée par un pharmacien de l'établissement de santé effectuant la demande, préférablement impliqué dans le département ou le service concerné. Le coût d'acquisition de médicaments obtenus sans autorisation d'un pharmacien sera personnellement facturé au médecin demandeur, sans possibilité de remboursement par le département de pharmacie. La coordination de la gestion des demandes avec Santé Canada et les fabricants est sous la responsabilité du technicien en administration du département de pharmacie. Depuis janvier 2008, une demande PAS comprend trois formulaires soient :

- Formulaire A : ce formulaire sert lorsque le praticien demande l'accès à un médicament en vue d'une utilisation précise sur un ou plusieurs patients, lorsque le médicament est destiné à un usage immédiat ou en prévision d'une utilisation à court terme.
- Formulaire B : ce formulaire sert à demander l'accès facile à un médicament en prévision d'une situation où les patients présenteraient une urgence médicale. Le praticien doit présenter une justification clinique du besoin d'avoir le médicament à portée de main plutôt que de le demander en fonction de chaque patient.
- Formulaire C : ce formulaire est utilisé comme formulaire de suivi pour les patients, il est obligatoire depuis l'été 2008 pour chaque patient.

Depuis quelques années, l'accent a été mis pour assurer un accès rapide aux nouveaux produits thérapeutiques par les patients canadiens. Bien que Santé Canada se soit penché sur un « accès rapide » via un processus de révision réglementaire, il est reconnu que le Programme d'accès spécial joue un rôle clef en fournissant un accès à des produits qui n'ont pas encore obtenu leur autorisation de mise en marché. Les fabricants, les praticiens et les patients demandent d'améliorer l'accès aux médicaments et aux instruments demandés dans le cadre du PAS. En

réponse à ses demandes de la part des intervenants et des utilisateurs, Santé Canada a entamé un examen complet du PAS en vue de moderniser le cadre stratégique et le cadre réglementaire qui le fondent.

L'examen complet est constitué de trois sous projets indépendants, incluant : l'angle opérationnel, pour évaluer la façon dont le programme fonctionne dans son cadre actuel; l'angle éthique, pour étudier le contexte éthique du mandat et des activités du PAS; et l'angle stratégique et réglementaire globale du programme, incluant l'ébauche de lignes directrices. Les enjeux identifiés lors des examens opérationnel et éthique seront inclus dans l'examen stratégique et réglementaire. Son principal objectif est de mettre à jour le cadre stratégique et le cadre réglementaire du PAS pour les médicaments et les instruments médicaux et d'en définir avec plus de précision le mandat et les pouvoirs.

#### 1.4.3. Gestion des stocks

La gestion des stocks de médicaments est sous la responsabilité du chef du département de pharmacie et de l'équipe de gestion des stocks qui comprend un technicien en administration et des assistants-techniques seniors en pharmacie.

La liste du ministère provincial définit les médicaments et leurs classes thérapeutiques qui doivent se retrouver sous la responsabilité du département de pharmacie (53). La gestion des stocks inclut notamment : la coordination avec le service des approvisionnements, la comptabilité, la stérilisation et la buanderie, le système de classification au niveau de la base de données de médicaments du département de pharmacie et au niveau physique, la sélection des produits, les achats et retours, la réception et le classement des stocks, le remplissage des réserves d'étages et des réserves à la pharmacie, la gestion des péremptions, la gestion des fournitures et produits particuliers. Le service d'approvisionnement est responsable de placer toutes les commandes en achat direct.

#### 1.4.4. Gestion des commandes : exemple au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine de Montréal

Les commandes de médicaments auprès des fournisseurs sont effectuées quotidiennement. Les commandes sont générées automatiquement par un logiciel en fonction des niveaux d'inventaire et des quotas minimum établis par le département de pharmacie. Le département de pharmacie est le compte payeur de tous les médicaments destinés à toutes les unités de soins.

Les commandes peuvent être effectuées vers différents fournisseurs : le grossiste à contrat avec l'établissement de santé (McKesson), un autre grossiste désigné par le fabricant ou vers le fabricant directement. Dans la plupart des cas, la commande s'effectue via le grossiste à contrat, McKesson qui ensuite s'approvisionne auprès des fabricants avec un logiciel appelé Pharmaclick. Ce logiciel est interfacé avec McKesson et la pharmacie de l'hôpital, télécharge la commande puis informe des produits en ruptures de stocks. Électroniquement, McKesson voit les produits en commande. Les commandes sont généralement acheminées via l'internet (Pharmaclick) avec le distributeur (i.e. transfert d'un fichier de commande de manière électronique). Pour les autres grossistes et fournisseurs, le technicien en administration envoie des bons de commande par fax. Les autres commandes (i.e. achat direct, achat hors Canada avec/sans paiement à l'avance) peuvent être acheminées au fournisseur par téléphone ou par télécopie.

Les niveaux d'inventaire sont ajustés par saisie quotidienne et manuelle des réquisitions, transfert de données du lecteur de code-barres, réceptions de commandes, retours de produits aux fournisseurs ou autrement. Les commandes de substances contrôlées (i.e. drogues contrôlées, stupéfiants et substances ciblées) et de médicaments antinéoplasiques sont commandées à la demande de personnes responsables concernées (i.e. assistant-technique sénior en pharmacie du satellite, assistant-technique sénior en pharmacie aux stupéfiants). Les retours sont effectués au fournisseur de façon ponctuelle et régulière, et se font uniquement avec des formats complets (i.e.

pots non ouverts, boîte avec contenu complet). Les envois du distributeur comportant des erreurs de quantité ou de produits sont faits directement au distributeur dès le lendemain. Les retours de médicaments périmés sont faits via le distributeur ou le fabricant ; le transport doit respecter les directives du fabricant (p.ex. choix du transporteur, # confirmation, informations requises) ; l'équipe de gestion des stocks s'assure que les médicaments retirés de la circulation pour péremption proche ou dépassée ne sont pas susceptibles d'être remis en utilisation. Tout retour de médicament en inventaire doit s'accompagner d'un ajustement conséquent du niveau d'inventaire.

#### 1.4.5. Prêts et emprunts de médicaments inter-établissements

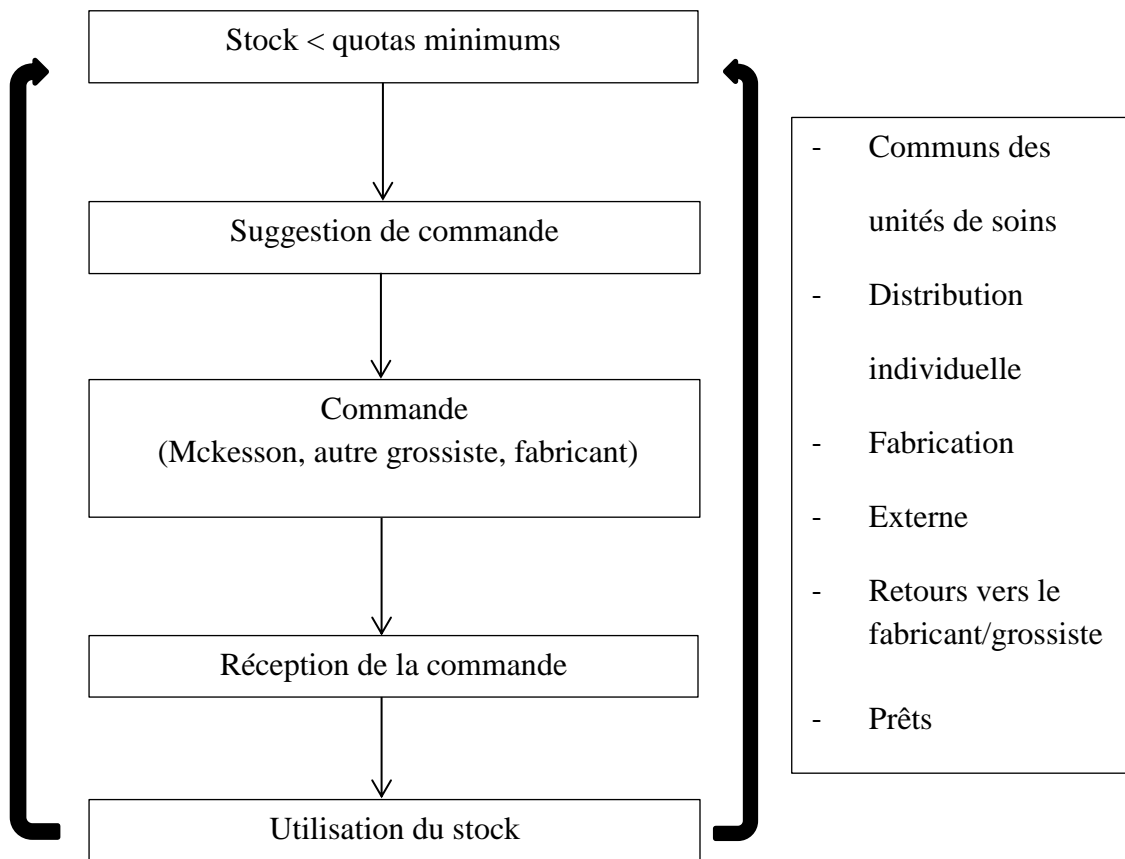
Les prêts et emprunts sont autorisés sur une base exceptionnelle, aucun établissement ne peut s'approvisionner sur base régulière pour un médicament donné auprès d'un autre établissement. Le prix payé par un établissement de santé peut différer du prix payé par le pharmacien en milieu communautaire ; tous les prêts sont faits au prix coûtant de l'établissement prêteur ; la quantité prêtée doit généralement correspondre à un patient pour une période de 12 à 24 heures et non des quantités importantes d'un même médicament pour plusieurs patients pour un traitement prolongé. Les prêts et emprunts de médicaments ne peuvent être effectués que par un pharmacien (ou un membre qu'il désigne – p.ex. technicien en administration ou assistant-technique sénior en pharmacie); aucune personne à l'extérieur du département de pharmacie n'est autorisée à procéder à des prêts et emprunts de médicaments (ex. approvisionneur, infirmière, coordonnatrice, médecin, résident etc.) sans l'autorisation préalable du pharmacien en devoir (durant heures d'ouverture) ou de garde. L'infirmière de l'urgence doit contacter le pharmacien de garde si elle désire prêter des médicaments (p.ex. antidotes coûteux) à un autre établissement.



Concernant les prêts de médicaments, l'établissement de santé peut prêter, lorsque justifié, tous les médicaments qu'il détient en stock à moins que ce produit ne soit en rupture d'approvisionnement. Avant de confirmer le prêt, il est nécessaire de vérifier la quantité en stock pour s'assurer de la quantité disponible. De façon générale, il n'est pas recommandé de prêter des médicaments obtenus dans le cadre du programme d'accès spécial (PAS) compte tenu que l'achat est justifié pour un patient donné ; si le pharmacien juge qu'il est pertinent et urgent de le faire.

Pour procéder à un emprunt de médicaments, évaluer la situation pour déterminer s'il n'y a pas un médicament alternatif disponible à la liste de médicaments de l'établissement de santé emprunteur.

Figure 1. Processus simplifié de l'achat et approvisionnement de médicaments au CHU Sainte-Justine



## 2. Les ruptures d'approvisionnement de médicaments

Comme il l'a été introduit précédemment, les ruptures d'approvisionnement de médicaments n'est pas un phénomène nouveau au Canada. Depuis 2006, l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique du CHU Sainte-Justine a recensé les données de ruptures d'approvisionnement avec une moyenne de 500 ruptures d'approvisionnement par année (22,54).

### 2.1. Définitions

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) définit la rupture d'approvisionnement de médicaments comme « une situation lors de laquelle les provisions de toutes les versions d'un médicament cliniquement interchangeable, régi par la FDA, sont inadéquates pour répondre à la demande actuelle ou projetée » (55).

Elle peut également se définir comme étant une non-disponibilité temporaire d'un produit d'une teneur et d'un format donné correspondant à un numéro unique de produit chez le fabricant et le distributeur (56). Les ruptures d'approvisionnement sont de diverses natures. On peut les qualifier de « partielles » lorsqu'elles touchent un distributeur ou un fabricant, ou de « complètes » lorsque le médicament n'est plus du tout disponible sur le marché (13).

La rupture d'un item médicamenteux peut avoir plus ou moins de conséquences suivant le niveau auquel elle se situe.

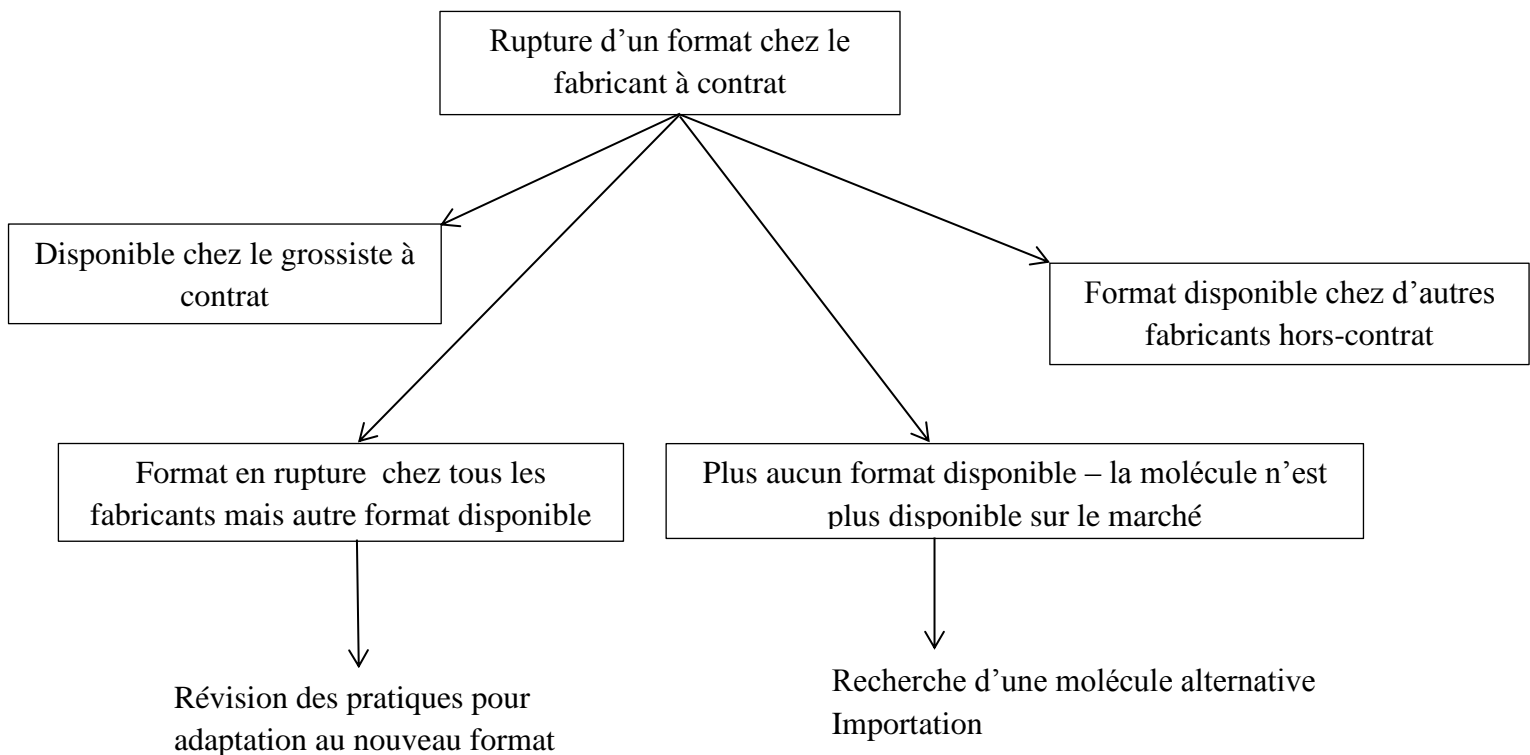
Selon la gravité de la rupture d'un médicament, certaines situations peuvent n'avoir aucune conséquence clinique ou administrative :

- format en rupture chez le fabricant à contrat mais disponible chez le grossiste
- format en rupture chez le fabricant à contrat et le grossiste mais disponible chez d'autres fabricants hors-contrat

D'autres situations vont entraîner des conséquences et vont nécessiter la mise en place d'un plan de gestion afin de limiter l'importance de la rupture :

- format en rupture chez tous les fabricants (contrat/hors-contrat) du marché mais autres formats disponibles, nécessité de réviser les pratiques
- tous les formats du médicament sont en rupture d'approvisionnement, nécessité de trouver une solution alternative (importation, autre molécule)

**Figure 2. Description des différents niveaux de ruptures d'approvisionnement de médicaments.**



## 2.2. Le cadre réglementaire canadien

Au Canada, il n'existe aucune réglementation relative aux ruptures d'approvisionnement de médicaments. Ainsi, l'autorité réglementaire en place, Santé Canada, ne publie aucune politique ni ne diffuse d'information relative à la prévention, au suivi et à la gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments. Toutefois, d'autres paliers décisionnels peuvent introduire des obligations relatives à la prévention et à la gestion de ces ruptures. Par exemple, des groupes d'achats ont recours à des clauses de maintien de la responsabilité contractuelle en cas de ruptures d'approvisionnement assorties d'une obligation pour l'attributaire d'assumer la différence de coût pour l'achat d'une autre option durant la période d'interruption. En effet, Sigmasanté au Québec, a mis en place une clause contractuelle obligeant ainsi le fournisseur à contrat à collaborer au projet consistant à centraliser l'information dans le site de gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments au Canada « Vendredi PM ». Il s'engage à mettre à jour en temps réel, lui-même, les données de ruptures de stocks en ligne (p.ex. description du produit, dates de début et de fin de la rupture). Certains tiers payeurs publics peuvent envisager le retrait temporaire ou définitif d'une liste de remboursement en présence de ruptures d'approvisionnement soutenues et mal justifiées.

## 2.3. Causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments

Les causes des ruptures d'approvisionnement sont multiples et répertoriées en différents types de facteurs principaux : réglementaires et législatifs, source matières premières et production, économiques, business et marché, distribution, barrières à l'importation de médicaments (13, 57, 58).

### 2.3.1. Facteurs réglementaires et législatifs

Au Canada, la législation en matière de ruptures d’approvisionnement pour les fabricants et les distributeurs est absente. Actuellement, aucune réglementation n’oblige l’industrie à donner un préavis en cas d’arrêt de production d’un médicament ou de prévision de rupture. Il est alors impossible de mettre en place des mesures pour éviter la pénurie et pour gérer le risque avant que le médicament ne devienne plus disponible, autant au niveau national, provincial que local. Ceci est particulièrement problématique pour les médicaments essentiels ou à source unique.

Pour commercialiser un nouveau médicament, le fabricant doit remplir une demande d’approbation auprès des autorités réglementaires. Cette procédure est alourdie par un coût et une complexité qui entraînent de longs délais pour homologuer les nouveaux médicaments novateurs (58). Comme le souligne un récent rapport de l’Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, « le grand nombre de nouveaux médicaments dont l’homologation est en instance, dont certains pourraient être substitués à des médicaments qui sont disponibles en quantité insuffisante, pourrait aussi contribuer aux pénuries de médicaments » (59). Avant d’espérer pouvoir mettre sur le marché un nouveau médicament, tout fabricant pharmaceutique doit au préalable recevoir l’approbation de Santé Canada. L’organisme procède à l’examen du médicament afin de s’assurer qu’il est conforme aux normes de sécurité et de qualité établies. Ce processus s’échelonne généralement sur plusieurs années. Selon une récente enquête, les délais pour recevoir l’homologation de Santé Canada sont nettement plus longs qu’aux États-Unis et qu’en Europe (60). Ensuite, les fabricants qui veulent voir leurs produits inscrits sur la liste des médicaments remboursables des divers régimes d’assurance publics des provinces doivent soumettre une demande pour chacune d’entre elles. Que la demande soit acceptée ou rejetée, le processus requiert souvent plus d’une année. En moyenne, à peine 23 % des nouveaux

médicaments homologués par Santé Canada de 2004 à 2010 se trouvaient sur les listes de produits remboursables en vertu des régimes d'assurance médicaments provinciaux en janvier 2012 (57).

D'autres exigences réglementaires contribuent à exacerber le phénomène des pénuries de médicaments. C'est notamment le cas de la nouvelle politique sur les demandes de modification de la part des sociétés pharmaceutiques qui souhaitent améliorer la qualité d'un médicament ou l'efficacité de leur procédé de fabrication. Avant septembre 2009, les modifications pouvaient être entreprises par un fabricant s'il n'avait pas reçu d'avis contraire de la part de Santé Canada dans un délai de 90 jours suivant le dépôt de la demande. Les fabricants sont maintenant tenus d'attendre que Santé Canada ait terminé d'examiner leur requête et l'ait approuvée avant d'entamer leurs modifications. Selon un rapport récent du vérificateur général du Canada, Santé Canada ne parvient que très rarement à terminer en moins de trois mois l'examen des demandes de modifications qui lui sont soumises (33). En 2010, à peine 14 % des requêtes ont été traitées à l'intérieur de ce délai cible. L'examen des demandes de modifications prend en moyenne plus de 250 jours, soit près de trois fois plus de temps que la norme fixée par l'organisme. De plus ces délais d'analyse lors de présentations de drogues nouvelles ou de demandes de modifications à la monographie d'un produit peuvent être causés par le fabricant qui soumettrait une demande incomplète. Ainsi, franchir les écueils de ces démarches administratives et réglementaires entraîne non seulement une attente extrêmement longue, mais aussi très coûteuse. La décision d'adopter une nouvelle technologie de production à grande échelle devient d'autant plus risquée, et la rentabilité de l'investissement incertaine, dans un contexte de plafonnement de prix et de normes réglementaires changeantes. En effet, les exigences des organismes de réglementation alourdissent la production (établissement de nouvelles spécifications pour un médicament, les nouvelles exigences à l'endroit des compagnies pharmaceutiques afin qu'elles valident leurs procédés de fabrication pour les médicaments commercialisés avant 1938, et l'impossibilité de

valider la conformité d'équipements plus anciens ont entraîné plusieurs retraits du marché). Lorsqu'un fabricant soumet de nouveaux standards validés par l'USP, les autres fabricants sont dans l'obligation de répondre à ces nouveaux standards ce qui peut prendre du temps et donc retarder la production et entraîner des ruptures (p.ex. publication d'une nouvelle norme USP pour héparine) (61).

Lorsqu'un médicament est commercialisé dans un autre pays, l'organisme réglementaire du pays en question doit aller inspecter les usines où est fabriqué ce médicament. Des actions anticipées et actuelles de la FDA favorisent les ruptures d'approvisionnement de médicaments non approuvés pour être commercialisés aux États-Unis. Ainsi une non-conformité peut être identifiée lors d'une inspection d'un fabricant ou importateur (p.ex. Fermeture temporaire d'usines/lignes de production chez Apotex en 2009-2010 post-inspections de FDA) (62).

Des décisions de la Cour fédérale avec injonction pour retrait d'avis de conformité aux médicaments génériques participent également au phénomène de pénurie de médicaments (33).

### 2.3.2. Facteurs source de matières premières et production

L'inaptitude à complètement satisfaire les Good Manufacturing Practices (GMPs) entraîne des arrêts ou rappels de production. La production de certaines sociétés pharmaceutiques peut être ralentie à cause de l'intensification des inspections et du suivi plus strict des mesures de correction (6). En effet, au Canada, l'Ordre des Pharmaciens du Québec a indiqué au Comité permanent de la santé que les problèmes de non-conformité aux exigences de Santé Canada ou de la FDA qui ont été décelés lors d'inspections sont la cause de 43 % des pénuries de médicaments. Dans le cas d'un approvisionnement interrompu ou réduit, si le cadre réglementaire des médicaments n'a pas changé ces dernières années et qu'il est essentiellement le même pour tous les grands organes de réglementation (États-Unis, Union européenne, Australie et Canada), les



règles sont cependant appliquées de façon plus stricte. Ce renforcement découle de la contamination de produits venant de la Chine et de la hausse récente des cas de produits contrefaits (12). Les fabricants ont volontairement augmenté leurs standards de qualité, qui à l'occasion ont entraîné leur incapacité à être conformes à leurs propres standards.

L'augmentation de la demande mondiale peut également faire en sorte que les fournisseurs ne puissent maintenir le rythme de production (63). Les fabricants exécutent les lignes de production à pleine capacité et se rendent ainsi incapables de rapidement satisfaire à la demande croissante du marché ou aux demandes de la FDA à produire des médicaments alternatifs. La capacité de production est alors insuffisante : non-conformité réglementaire d'aménagement, de processus ou de produits finis (cristallisation de cytarabine – Hospira – 2011) (64), priorisation accordée à d'autres produits, modifications à des processus de production, arrêt planifié ou non de lignes de production, bris d'équipements, déménagement d'usine, contamination d'usine, présence d'une seule usine de production, désastre naturel, besoins à des fins militaires.

La planification de production est inappropriée : non anticipation d'un glissement thérapeutique ou ventes accrues, non anticipation de ruptures provenant de concurrents, non anticipation de l'obtention ou de la perte de contrats d'achats groupés, commercialisation d'un nouveau produit générique, délai de fabrication, l'inventaire est insuffisant.

Les sources d'ingrédients actifs sont limitées. En effet, certains sont unisources ce qui augmente la vulnérabilité des ruptures d'approvisionnement, insuffisance de la quantité de matière première ou les carences en termes de qualité. On a fait remarquer que les fabricants dépendent souvent d'un seul fournisseur pour obtenir les matières premières nécessaires et les ingrédients actifs, ce qui les rend vulnérables aux ruptures d'approvisionnement dans le cas où le fournisseur n'est pas en mesure de répondre à leurs besoins. HealthPRO a parlé d'une tendance ces dernières années dans l'industrie des médicaments génériques, à se procurer les matières premières et les ingrédients actifs à l'extérieur; cette tendance a pour effet de déstabiliser la chaîne

d'approvisionnement mondiale. Des témoins de l'industrie ont indiqué qu'ils achètent souvent leurs ingrédients actifs à l'étranger, en Chine et en Inde notamment.

Les catastrophes naturelles, le contexte politique du pays ou d'autres circonstances imprévues (pannes dans la chaîne de production) peuvent également être recensés comme des causes de pénuries de médicaments (12).

### 2.3.3. Facteurs économiques

L'ACMG (Association Canadienne du Médicament Générique) a affirmé que les restrictions tarifaires qu'imposent les provinces à l'industrie des médicaments génériques peuvent avoir pour effet de réduire le nombre de fournisseurs auprès desquels l'industrie peut se procurer des ingrédients actifs (65). On constate d'ailleurs que la multiplication des cas de pénuries de médicaments observée ces dernières années coïncide avec l'abaissement continu des prix maximaux imposés par les gouvernements des provinces. Selon les données du Régime de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), le nombre d'avis de rupture d'approvisionnement en médicaments au Québec a considérablement augmenté depuis cinq ans, passant de 33 en 2006 à 207 en 2010 (13). Des politiques qui abaissent artificiellement les prix finissent par rendre la production de certains médicaments tout simplement non rentable. À terme, cette situation a pour effet de pousser plusieurs entreprises pharmaceutiques à délaisser la production des médicaments dont la marge bénéficiaire est trop faible et à réaffecter leurs ressources à la production de ceux qui offrent des perspectives de rentabilité plus grandes. Il ne s'agit donc pas d'une coïncidence si les pénuries actuelles concernent dans une proportion plus élevée les médicaments dont le processus de fabrication est plus complexe et plus coûteux, et dont la marge de profit est faible. De plus, la réglementation des prix a comme conséquence de décourager les investissements pharmaceutiques et l'entrée sur le marché de nouveaux médicaments (57).

#### 2.3.4. Facteurs business et marché

Les rapports du Comité Permanent de la Santé et de l'American Society of Health Pharmacists font l'état des facteurs suivants pouvant favoriser le phénomène de ruptures d'approvisionnement de médicaments (6, 12).

Les fusions de sociétés pharmaceutiques qui produisent des gammes de produits similaires peuvent entraîner des regroupements de produits. Des produits qui étaient auparavant vendus par plusieurs fournisseurs sont désormais vendus par un seul fournisseur source.

Pour expliquer ce phénomène, prenons l'exemple de trois fabricants d'un produit injectable donné, qu'on appellera le médicament X. Les soumissions présentées en réponse à l'appel d'offres sont étudiées et le contrat est accordé au plus bas soumissionnaire, le fournisseur Y. Lors du prochain appel d'offres, le fournisseur Y a déjà en place une chaîne de fabrication rodée pour le médicament X, ce qui lui permet alors de soumissionner un prix plus bas que les deux autres fournisseurs. Avec le temps, le fournisseur Y pourrait obtenir des contrats avec les trois principaux groupements d'achats. Il n'est alors presque assurément plus rentable pour les autres fournisseurs de continuer à fabriquer le médicament X, parce que leurs coûts de production sont trop élevés, et ils mettront ainsi probablement fin à la fabrication du médicament X. Cette façon de tenter de réduire les coûts des médicaments dans le budget de l'hôpital entraîne une diminution de la concurrence et crée une situation dans laquelle le fournisseur Y est l'unique fabricant du médicament X. Si la fabrication du médicament X par ce fournisseur est « interrompue » pour une raison ou une autre, cela peut alors entraîner de gros problèmes. Le groupement d'achats de vaccins pour les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux avait bien compris le risque il y a des années. Ce groupement d'achats est responsable de l'approvisionnement en vaccins à l'échelle nationale. Afin de maintenir la capacité de production

canadienne de vaccins contre la grippe, le groupement procède à un fractionnement du contrat depuis plusieurs années, octroyant la plus grande part du contrat au plus bas soumissionnaire et le reste au second et possiblement au troisième soumissionnaire le plus bas. Ce fractionnement peut être de 50 %–25 %–25 % s'il y a trois fournisseurs ou de 70 %–30 % s'il y en a seulement deux. Cette façon de faire garantit que plus d'un fabricant est en mesure de maintenir la chaîne de production. Par contraste, la Nouvelle-Zélande n'avait qu'un fournisseur de vaccin contre la grippe, Sanofi-Pasteur. En 2005, on a découvert que l'une des souches du virus grippal avait été sous-dosée dans le vaccin, ce qui signifiait que le gouvernement devait faire des pieds et des mains pour trouver un autre fabricant juste avant la saison de la grippe. S'il avait fractionné le contrat, le problème et les conséquences qui ont découlé de la rupture d'approvisionnement auraient pu être évités (66).

Ces fusions ainsi que d'autres événements (fusion de groupe d'achats, arrêts de production pour non-conformité des processus de fabrication, rappels, arrêts ou délais de production lors de changement de procédés de fabrication ou de transfert de production, arrêts ou délais de production pour des raisons d'affaires ou économique) contribuent à une baisse de l'offre de médicaments. En ce qui concerne les abandons de production, la faible marge de profit des médicaments génériques complique l'approvisionnement en matières premières et en ingrédients actifs; parfois, les fabricants choisissent tout simplement de discontinuer des gammes de produits moins rentables. La marge insuffisante de profit des produits mènent à des retraits de marché. La discontinuation est multifactorielle. En effet, la complexité des nouveaux produits fabriqués peut nécessiter des déplacements de ressources de production loin des autres produits

La tendance d'attribuer des contrats à un seul fournisseur pour les achats en vrac ou encore la tendance, chez les fabricants, à dépendre d'un seul fournisseur pour se procurer les matières

premières et les ingrédients actifs dont ils ont besoin représente une cause de ruptures d'approvisionnement. Le fait de dépendre d'un seul fournisseur a pour effet de fragiliser considérablement la chaîne d'approvisionnement en médicaments. Le problème des pénuries est aussi amplifié par certaines pratiques d'approvisionnement au sein des réseaux hospitaliers qui favorisent l'attribution de contrats exclusifs à un seul fournisseur. C'est notamment le cas des médicaments injectables. Comme les hôpitaux sont d'importants acheteurs de médicaments, ils s'approvisionnent généralement par l'entremise d'organismes de groupement d'achats, ce qui leur permet d'obtenir de meilleurs prix. Ces organismes parviennent à réduire les coûts en achetant en gros et en lançant des appels d'offres aux fournisseurs de médicaments intéressés. Pour chaque médicament, un contrat d'approvisionnement est conclu, souvent avec un fournisseur unique – celui qui a remporté l'appel d'offres – et généralement pour une durée de trois ans (67). Bien que cette stratégie d'approvisionnement permette à court terme de réaliser des économies, elle comporte des risques élevés d'entraîner des pénuries, en poussant de nombreux fournisseurs potentiels à quitter le marché, souvent jusqu'à ce qu'un seul fournisseur soit disposé à offrir le médicament au prix négocié. D'ailleurs, le recours excessif à ce mode d'approvisionnement peut entraîner de graves conséquences concernant la disponibilité de produits critiques (68). À l'échelle internationale, on reconnaît de plus en plus les dangers du recours à un fournisseur unique, lequel est remis en question dans plusieurs pays. Des critiques se sont élevées en Nouvelle-Zélande, où l'adoption d'un tel processus d'approvisionnement par l'entreprise publique PHARMAC s'est accompagnée d'une hausse du nombre de produits pharmaceutiques faisant l'objet de pénuries (66). L'Australie a opté pour une stratégie plus prudente et divise désormais ses contrats d'approvisionnement de médicaments et de vaccins entre plusieurs fournisseurs, dans le seul but d'éviter des pénuries. En Belgique, les fabricants de médicaments génériques ayant tous décidé de ne plus participer aux appels d'offres, la politique de fournisseur unique a été abandonnée.

Les modifications apportées à la liste de médicaments remboursés au Québec comme l'ajout d'un nouveau produit remboursé, le passage d'un médicament d'un statut d'exception à la liste régulière, les conditions de remboursement, peuvent générer une demande plus élevée que la capacité de production/stockage d'un fabricant. Bien que non documenté scientifiquement, certains auteurs pensent que la réduction forcée du prix d'entrée des médicaments génériques n'est peut-être pas étrangère à la problématique de ruptures d'approvisionnement (69).

### 2.3.5. Facteurs de distribution

Les facteurs de distribution favorisant les ruptures d'approvisionnement de médicaments répertoriés dans la littérature sont les suivants (6, 56) :

- pratiques visant à restreindre les inventaires, à limiter la distribution, à créer des réserves et l'absence de contrôle ;
- différence régionale et locale dans la disponibilité de production décrite résultant de contrats d'agrément entre grossistes et groupes d'achats (GPOs) avec des systèmes d'allocation mais l'information sur la disponibilité des produits n'est pas fiable ;
- incapacité des GPOs à déterminer des prix compétitifs qui faciliteraient l'établissement de contrats multiples pour un produit spécifique ;
- difficulté d'approvisionnement de petites entités qui manquent de contact dans l'industrie comparé aux grosses entités ;
- marché gris : canaux de distribution autres que ceux autorisés par le fabricant et escalade des prix en résultant pour les produits en court approvisionnement ;

- modifications du nombre de grossistes et points de distribution (p.ex. la centralisation/décentralisation de certains stocks peut causer des ruptures liées à la réorganisation des activités) ;
- capacité d'entreposage insuffisante (p.ex. changement d'attributaire et incapacité, durant une période donnée, de satisfaire à la demande) ;
- achats insuffisants et inventaire insuffisant pour la demande (p.ex. acheteurs ne tiennent pas compte des changements de profils de vente et achats insuffisants; achats ciblés chez certains fabricants pour profiter d'offres spéciales, notamment pour produit à péremption plus rapprochée; la rupture temporaire d'un produit peut contribuer à faciliter l'écoulement d'autres stocks, même si la substitution doit être déterminée par le pharmacien à l'achat et non automatiquement) ;
- incapacité de gérer adéquatement les allocations de stocks (p.ex. en cas de rareté, le fabricant préfère souvent gérer lui-même l'allocation des stocks en vérifiant les besoins réels des pharmaciens et en évitant le stockage supplémentaire préventif) ;
- communications insuffisantes sur l'état des ruptures d'approvisionnement de médicaments (p.ex. bien que certains distributeurs assurent la production périodique d'une liste des produits en ruptures, des dates présumées de retour en stock et des dates de vérification de l'information, l'information n'est pas disponible en temps réel)

#### 2.3.6. Les barrières à l'importation de médicaments

De toute évidence, les délais prolongés et les coûts élevés que doivent supporter les fabricants qui souhaitent obtenir l'approbation de leurs médicaments par Santé Canada contribuent à rendre plusieurs sociétés pharmaceutiques étrangères réticentes à vouloir lancer leurs produits sur le marché canadien. L'approche la plus prometteuse pour contourner ce problème serait de mettre en place un processus de collaboration entre Santé Canada et les organismes de réglementation

étrangers. Le gouvernement fédéral pourrait par exemple conclure des ententes avec d'autres pays en vertu desquelles les médicaments déjà approuvés dans ces pays pourraient passer par un processus d'homologation accéléré et être mis en marché plus rapidement en sol canadien, et vice-versa. Actuellement, Santé Canada ne permet qu'exceptionnellement l'importation de médicaments de rechange qui n'ont pas l'autorisation d'être vendus et distribués sur le marché canadien, lorsque l'urgence de la situation l'exige (51). Récemment, Santé Canada a réagi à la pénurie de médicaments injectables en accélérant l'autorisation de médicaments équivalents qu'elle n'avait pas homologués (70). Il n'y a aucune raison de croire que des médicaments similaires produits et homologués dans d'autres pays développés ne pourraient pas être achetés et mis en marché rapidement au Canada. Cette stratégie permettrait non seulement de réduire les inconvénients pour les patients mais, en augmentant la concurrence, inciterait aussi les fabricants nationaux à investir davantage afin d'éviter les ruptures d'approvisionnement. Les risques de pénuries seraient ainsi grandement diminués. Aux Etats-Unis, cette stratégie d'approvisionnement est actuellement envisagée au sein de la FDA (71).

Les gouvernements fédéraux et provinciaux doivent revoir leurs politiques en matière de gestion des médicaments, car elles entravent la production et entraînent des délais d'approbation anormalement longs.

On rate en effet la cible si, en cherchant à s'assurer que les médicaments sont sécuritaires et vendus à faible prix, on crée des pénuries et fait en sorte que plusieurs patients n'y ont pas accès en temps opportun.

Le tableau I présente un profil des parties prenantes et des causes. Les parties prenantes sont présentées selon les étapes du circuit du médicament, de la découverte d'un médicament à son administration au patient.





**Tableau I – Profil des causes potentielles de ruptures d’approvisionnement**

<b>Parties prenantes</b>	<b>Causes potentielles commentées</b>
Fabricants de matières premières	<p>Changement du nombre de fabricants</p> <p>Augmentation de la demande</p> <p>Capacité de production insuffisante</p> <p>Catastrophes naturelles, contexte politique</p>
Organisme réglementaire national	<p>Délais d’analyse lors de présentations de drogues nouvelles ou de demandes de modifications à la monographie d’un produit</p> <p>Identification d’une non-conformité lors d’une inspection d’un fabricant ou importateur</p> <p>Modifications au cadre réglementaire requérant des changements de pratique</p> <p>Décision de la Cour fédérale avec injonction pour retrait de l’avis de conformité aux médicaments génériques</p> <p>Publication d’avis, mises en garde et retraits par Santé Canada</p> <p>Absence de réglementation obligeant la notification de risques de ruptures ou de ruptures avérées</p>
Fabricants/importateurs de médicaments	<p>Changement du nombre fabricants</p> <p>Transferts de droits d’un fabricant à un autre</p> <p>Capacité de production insuffisante, priorisation accordée à d’autres produits, modifications à des processus de production, arrêt planifié ou non de lignes de production, bris d’équipements, déménagement d’usine, contamination d’usine</p> <p>Planification de production inappropriée, non anticipation de ruptures provenant de compétiteurs, non anticipation de l’obtention ou de la perte de contrats d’achats groupés, commercialisation d’un nouveau produit générique, délai de fabrication, inventaire insuffisant lié à un marché émergent, etc.</p> <p>Communications insuffisantes sur l’état des ruptures d’approvisionnement de médicaments</p> <p>Commercialisation de nouveaux formats qui modifie la répartition, les comportements d’achats et les quantités vendues</p>

	<p>Priorisation accordée à un marché donné compte tenu des obligations contractuelles, de rentabilité, etc.</p> <p>Arrêt définitif de production sans avis</p> <p>Retrait volontaires de lots de médicaments du marché</p>
Distributeurs de médicaments	<p>Modifications du nombre de grossistes et points de distribution</p> <p>Capacité d'entreposage insuffisante</p> <p>Achats insuffisants et inventaire insuffisant pour la demande</p> <p>Incapacité de gérer adéquatement les allocations de stocks</p> <p>Communications insuffisantes sur l'état des ruptures d'approvisionnement de médicaments</p> <p>Émergence d'un marché gris « <i>Grey market</i> »</p>
Ordres professionnels	<p>Publication de normes, guides de pratique, lignes directrices pouvant influencer les pratiques et le contenu de liste locale de médicaments en établissement</p>
Associations professionnelles	<p>Publication de normes, guides de pratique, lignes directrices pouvant influencer les pratiques et le contenu de liste locale de médicaments en établissement</p>
Tiers-payeurs public et privés pour régime d'assurance-médicament pour clientèle ambulatoire	<p>Modifications apportées à la liste de médicaments remboursés au Québec</p> <p>Modifications au statut d'un produit inscrit à la liste</p> <p>Modifications aux conditions de remboursement</p>
Groupes d'achats hospitaliers	<p>Quantités mandatées inférieures aux besoins réels</p> <p>Retours en appels d'offres répétés</p>
Prescripteurs et son personnel	<p>Variation de la prescription médicamenteuse</p> <p>Prescription anticipée liée à des facteurs externes</p>
Pharmaciens propriétaires et son personnel	<p>Revente transfrontalière (voir groupe d'individus); au Québec, la revente transfrontalière en ligne est interdite en vertu du cadre légal et de la position de l'Ordre des pharmaciens du Québec; si elle est tolérée dans certaines provinces, elle est en décroissance compte tenu du taux de change actuellement non avantageux et du contrôle exercé</p>

	par les fabricants canadiens sur les stocks vendus aux pharmaciens d'officine par province
Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et comité de pharmacologie	Modifications apportées à la liste locale de médicaments qui modifient les pratiques d'achats, besoins d'usager
Chefs de départements de pharmacie	Achats hospitaliers anticipés liées à des facteurs externes  Taux de rotation des stocks trop élevé et seuil minimaux de stocks insuffisant tandis que la durée moyenne des ruptures est de 108 jours ; un inventaire insuffisant augmente la vulnérabilité de l'établissement aux ruptures
Groupes d'individus	Achats transfrontaliers encouragés par des assureurs ou groupes de patients  Achats de médicaments pour utilisation inappropriée
Individus	Achats individuels anticipés liés à des facteurs externes

## 2.4. La crise Sandoz

### 2.4.1 Contexte

Sandoz est une firme pharmaceutique suisse fondée en 1886 à Bâle. Elle est plus connue pour être à l'origine du LSD (Diéthylamide de l'acide lysergique), découvert de manière accidentelle en 1938. En 1996, la société a fusionné avec Ciba-Geigy pour former Novartis. Par la suite, Sandoz devient la filiale médicaments génériques du groupe Novartis. En 2004, le groupe Novartis, propriétaire de Sandoz International GmbH, fait l'acquisition de Sabex, une société pharmaceutique québécoise reconnue pour son entrepreneuriat et son esprit d'innovation. En 2005, Sabex change de dénomination sociale pour devenir Sandoz Canada Inc.

Comme il l'a été évoqué précédemment, l'émission de lettres d'avertissement par des organismes réglementaires destinées aux fabricants en raison de non-conformité à la réglementation et aux bonnes pratiques de fabrication peut entraîner des réductions marquées de la production afin de procéder aux corrections imposées. Deux fabricants canadiens de médicaments génériques, Teva et Apotex ont reçu de tels avis au cours des dernières années (72-73).

En novembre 2011, le fabricant canadien de médicaments génériques Sandoz, filiale de Novartis International AG, a reçu une lettre d'avertissement de la FDA. Dans une lettre adressée à la direction de Novartis, la multinationale suisse propriétaire de Sandoz, la Food and Drug Administration reprochait des «manquements significatifs» aux bonnes pratiques de fabrication dans trois installations de Sandoz, dont celle de Boucherville localisée au Québec. Les autorités soulignaient notamment l'emploi de procédures inadéquates pour vérifier la stérilité des échantillons. Elles critiquaient aussi la présence fréquente de cristaux dans les lots de certains médicaments.

Le 15 février 2012, Sandoz Canada avise l'ensemble de sa clientèle canadienne qu'il doit cesser la production de près d'une centaine de produits et qu'il devait interrompre ou réduire provisoirement la production d'environ 200 produits, en réponse à l'avis reçu de la FDA (74). Cette décision crée une crise sans précédent à l'échelle du pays, d'autant que le nombre de produits impliqués est élevé à près de 300, qu'au moins 150 de ces produits ne comportent aucun fournisseur alternatif sur le marché canadien, qu'une proportion élevée de ces produits sont essentiels (p.ex. antibiotiques, opiacés, médicaments à indication cardiaque, diurétiques, etc.) et que la majorité des produits sont destinés à la voie parentérale. La pénurie annoncée est susceptible de perdurer pendant plus d'une année. On apprendra que plus tard qu'elle durera environ dix-huit mois.

À deux reprises, soit les 16 et 17 février 2012, Sandoz Canada a envoyé une lettre à ses clients pour les aviser de démarches d'amélioration des processus de production amorcées dans son usine de Boucherville (75-76). Ces démarches auront un impact sur la capacité de production de médicaments dans cette usine qui se spécialise, tout particulièrement, dans la fabrication de produits génériques injectables. Les démarches amorcées par Sandoz à leur usine de Boucherville ont été intensifiées à la suite d'une visite d'inspection de la FDA à la fin de l'été 2011. De cette visite ont découlé des recommandations importantes au regard du processus d'assurance qualité.

Le ralentissement de la production aura une incidence pancanadienne et non seulement au Québec où est située sa seule usine de médicaments au Canada. Les produits non disponibles (en rupture d'inventaire ou dont la date de remise en marché est connue) sont affichés sur le site internet de Sandoz, mais ces informations sont accessibles seulement aux professionnels de la santé.

## 2.4.2. Gestion de la crise au CHU Sainte-Justine de Montréal

(Annexe 4)

Le CHU Sainte-Justine a été créé il y a plus de 100 ans par la volonté de Justine Lacoste-Beaubien, une femme issue du milieu des affaires, dans le but d'apporter les meilleurs soins aux enfants du Québec qui, selon elle, n'étaient pas bien pris en charge dans les hôpitaux généralistes. Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine est le plus grand centre mère-enfant au Canada et l'un des quatre plus importants centres pédiatriques en Amérique. Le CHU Sainte-Justine regroupe 5 000 employés parmi eux, près de 400 médecins, 1000 infirmières et comptent près de 20 000 admissions par année et près de 280 000 visites en cliniques externes. Associé à l'Université de Montréal, le CHU Sainte-Justine est de loin le plus grand centre de formation en pédiatrie au Québec et un chef de file au Canada; il accueille chaque année plus de 4 000 étudiants et stagiaires.

En 2007, il a reçu le statut d'« hôpital promoteur de la santé » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il est également membre du grand réseau d'excellence en santé : le Réseau Universitaire Intégré de Santé (RUIS) de l'Université de Montréal. Il intègre la recherche et l'enseignement en milieu hospitalier afin d'assurer une approche synergique d'excellence en soins, recherche et enseignement.

Le CHU Sainte-Justine est l'un des cinq CHU du Québec et comporte près de 500 lits. Le département de pharmacie regroupe 36 pharmaciens, autant de préparateurs en plus du personnel de soutien et des étudiants en formation. En 2011-2012, les dépenses en médicaments représentaient plus de 25 millions de dollars canadiens pour une liste locale comportant plus de 3000 médicaments. Le chef du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine est aussi

président du comité des pharmaciens au sein du groupe d'achats Sigmasanté qui représente plus de 300 millions de dollars d'achats en médicaments par année et environ 50% du marché québécois hospitalier en achats de médicaments.

L'annonce du fabricant Sandoz du 15 février 2012 a provoqué beaucoup d'inquiétude dans le réseau de la santé du Québec. En effet, il a fallu mettre en place des actions afin de limiter les conséquences de cette crise annoncée pour une durée indéterminée. Les débuts de prise en charge de cette crise ont été pénibles en tenant compte du peu d'informations diffusées au compte-goutte par la compagnie aux professionnels de la santé. C'est donc dans un cadre non structuré et stressant qu'il a vite fallu s'organiser afin d'apporter des solutions concrètes et de préserver la sécurité des patients.

L'ensemble des actions pharmaceutiques ont été décrites selon la portée (i.e. nationale (Canada), provinciale (Québec), régionale (Région de Montréal), locale (CHU Sainte-Justine)) et l'initiateur de l'action pharmaceutique (i.e. pharmaciens au sein des autorités gouvernementales incluant l'ordre professionnel (PHAG), pharmaciens du comité d'usagers du groupe d'achats Sigmasanté (PHS), pharmaciens au sein du CHU Sainte-Justine (PCHUSJ)). Les actions pharmaceutiques ont été regroupées selon quatre types d'action : la concertation sous la forme de comités, de groupes de discussion ou de consultation (C), les interventions sous la forme de demandes, de suggestions ou de recommandations (I), les outils de gestion sous la forme de sites web, de bulletins d'information, de feuilles d'ordonnances pré-rédigées (O) et les changements de pratique sous la forme règles de prescription, de préparation et d'administration de médicaments (CP). Une des actions pharmaceutiques locales incluait la création d'une page intranet répertoriant les dénominations communes pour lesquelles des interventions spécifiques ont été réalisées au CHU Sainte-Justine. Chacune des dénominations identifiées a fait l'objet d'une page Web détaillant les interventions réalisées. Les interventions ont été classées par



dénomination commune et regroupées en quatre grandes étapes du circuit du médicament soit la gestion des stocks, la préparation des médicaments, l'utilisation des médicaments et la diffusion de l'information.

Aux fins de favoriser la documentation et la diffusion des actions, l'ensemble des actions a été publié sur l'intranet du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine.

**Tableau II – Portrait des actions pharmaceutiques à l'échelle nationale, provinciale et locale**

Portée	Initiateurs	Descriptions des actions pharmaceutiques par type d'action
Canada	PHCHUSJ	Demandes à Santé Canada de faciliter l'importation de médicaments non commercialisés au Canada mais commercialisés dans d'autres pays [I]
Canada	PHS	Demandes à Santé Canada d'optimiser les délais d'émissions d'avis de conformité pour des médicaments de Sandoz fabriqués dans d'autres usines à travers le monde [I]
Canada	PHS	Mise en place et maintien du site <a href="http://www.vendredipm.ca">www.vendredipm.ca</a> , incluant le calcul du taux de risque par dénomination, teneur, forme (i.e. nombre de produits en rupture/nombre total de produits similaires commercialisés au Canada), le relai vers des fiches cliniques de l'ASHP, la publication de fiches cliniques canadiennes avec l'aide d'un centre d'information québécois, la traduction du site en anglais, l'ajout d'un volet de déclaration par le fabricant [O]
Canada	PHS	Arrimage avec les représentants des deux associations de fabricants de médicaments au Canada (i.e. <a href="http://www.canadapharma.org/">http://www.canadapharma.org/</a> et <a href="http://canadiangenerics.ca/fr/index.asp">http://canadiangenerics.ca/fr/index.asp</a> pour uniformiser la saisie décentralisée par les fabricants des ruptures vers le site <a href="http://vendredipm.ca">vendredipm.ca</a> [C]
Canada	PHS	Arrimage avec des pharmaciens des principaux groupes d'achats ailleurs au Canada pour échange [C]
Québec	PHS	Participation active au comité ministériel québécois sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments en partageant le leadership exercé par le comité d'usagers de Sigmasanté et les nombreuses initiatives locales [C]
Québec	PHS	Ajout novateur d'une clause de déclaration obligatoire des ruptures d'approvisionnements dans le cadre de l'entente médicaments de Sigmasanté ayant cours du 1-4-2012 au 31-3-2015 sur le site <a href="http://vendredipm.ca">vendredipm.ca</a> ; il s'agit de la première initiative de déclaration obligatoire liée à une obligation légale ou

		contractuelle au Canada [I]
Québec	PHS	Évaluation structurée et périodique par des pharmaciens désignés des mécanismes d'allocations manuelles et électroniques pour tous les achats effectués chez le grossiste et le fabricant en rupture [I]
Québec	PHS	Rédaction et publication d'un bulletin périodique (n = 25 en 6 mois) du comité d'usagers à l'intention de tous les pharmaciens du groupe d'achats (n~650); les bulletins sont aussi relayés aux autres régions du Québec [I]
Québec	PHS	Évaluation des taux de production des médicaments en allocation (i.e. indiquer par dénomination, teneur, forme les produits à prioriser en cas de marge de production générée par l'émission de nouveaux avis de conformité par Santé Canada) chez le fabricant afin de réduire les risques cliniques [I]
Québec	PHCHUSJ	Complétion quotidienne (puis hebdomadaire à partir de juillet 2012) d'un registre québécois des médicaments dont le nombre de jours d'inventaire est inférieure à 7 jours d'utilisation [I]
Québec	PHCHUSJ	Participation de l'URPP aux consultations de l'Ordre des pharmaciens du Québec [C]
Québec	PHCHUSJ	Plusieurs projets de recherche en cours et publiés visant à documenter l'état des ruptures d'approvisionnement de médicaments, les causes, les risques, les pratiques entre différents pays [I]
Montréal	PHS	Participation active aux téléconférences hebdomadaires du comité régional de l'Agence de santé, en collaboration avec les directeurs de services professionnels, les médecins et les pharmaciens [C]
Montréal	PHS	Réunion téléphonique quotidienne puis à fréquence variable avec les membres du comité des pharmaciens de Sigmasanté [I]
Montréal	PHS	Établissement de règles standard pour faciliter la gestion de la pénurie (p.ex. établissement d'une règle de 7 jours pour le stock minimal justifiant une commande urgente ou un arrimage avec un autre établissement; rédaction d'une règle de pratique permettant la réutilisation de quantités résiduelles d'opiacés administrés en sous-cutané en arrimage avec les ordres professionnels) [CP]
Montréal	PHS	Révisions de l'entente médicaments afin de limiter les risques des ruptures en procédant à des retours en appels d'offres pour certains produits après renoncement de l'attributaire en situation de rupture [I]
CHUSJ	PHCHUSJ	Mise en place d'un comité de crise local avec réunion hebdomadaire incluant le directeur des affaires médicales et universitaires, les chefs de départements médicaux de l'urgence, du bloc opératoire, des soins intensifs, de l'oncologie, le chef du département de pharmacie, le gestionnaire de risque, l'avocate de l'établissement, des représentants des directions des soins infirmiers, des services cliniques et des communications; le comité évalue les conséquences cliniques potentielles (p.ex. inquiétude de la

		clientèle, report d'activités électives, fermetures de lits) [C]
CHUSJ	PHCHUSJ	Développement d'une nouvelle section de l'intranet du département de pharmacie avec archivage de toute la documentation pertinente et production d'une page/fiche par dénomination commune (Figure 3 et 4) (tableau 2) [O]
CHUSJ	PHCHUSJ	Envois de courriels à tout le personnel médical et aux cadres de soins infirmiers pour diffuser les actions retenues (n = 10 courriels) [CP]
CHUSJ	PHCHUSJ	Réunions avec les équipes médicales afin de discuter des changements de pratique (n= 18 réunions) [C]
CHUSJ	PHCHUSJ	Développement de requêtes SQL en ligne permettant un affichage contextuel de consommation par dénomination, teneur et forme en tenant compte des historiques (Figure 5) [O]
CHUSJ	PHCHUSJ	Production hebdomadaire d'un rapport d'analyse de tous les produits en rupture incluant le nombre de jours résiduels de stocks (figure 2) [I]
CHUSJ	PHCHUSJ	Révision des pratiques afin de limiter les pertes, en ciblant particulièrement le passage à la voie orale dès que possible, le recours à la voie orale d'emblée lorsque possible, la réduction des pertes en ciblant le format optimal, la centralisation de la préparation de certains médicaments à la pharmacie centrale en sus de tous les produits déjà en préparation unidose centralisée (i.e. plus de 500 000 doses par année) [CP]

**Légende :** [C] : concertation; [I] : intervention; [O] : outils de gestion; [CP] : changements de pratique; ASHP : American Society of Health-System Pharmacists; CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; URPP : Unité de recherche en pratique pharmaceutique; PHAG : pharmaciens au sein des autorités gouvernementales incluant l'ordre professionnel, PHS : pharmaciens du comité d'usagers du groupe d'achats Sigmasanté; PCHUSJ : pharmaciens au sein du CHUSJ

Les actions sont regroupées par portée en ordre hiérarchique (i.e. Canada, Québec, Montréal, CHUSJ) et du général au spécifique.

La figure 3 présente un aperçu du rapport hebdomadaire d'analyse de tous les produits en rupture incluant le nombre de jours résiduels de stocks. Chaque semaine, une quantité de chaque médicament sous contrat avec Sandoz est allouée par le grossiste. Cette quantité allouée est calculée par rapport aux historiques d'achat de l'hôpital concerné. Le taux CHUSJ est ensuite calculé selon le ratio entre la quantité allouée et la consommation hebdomadaire. Il correspond au pourcentage des besoins couverts pour chaque médicament. Pour chacun des médicaments, un

diagnostic est établi avec analyse des stocks disponibles. Les cellules roses correspondent aux produits pour lesquels les allocations ne couvrent pas 100% des besoins.

Figure 3 – Exemple de rapport hebdomadaire d'analyse des stocks au CHU Sainte-Justine

Nom du fabricant alternatif

Consommation hebdomadaire

Taux CHUSJ

Code fabricant

CHU Sainte-Justine - Département de pharmacie		Codes de couleur		Évaluation des risques		Allocation		CONFIDENTIEL	
Repertères d'approvisionnement - Rapport de travail		Codes de couleur		Critiques		11 jours et pas d'alternatives			
SDZ#	SDZ##	Description	Fabricants	Consommation CHUSJ fixe dans le temps	Consommation hebdo calculée CHUSJ fixe dans le temps	ALLOCATION Quantité allouée par Réquisitions de fabricant Sandoz - 27 juis	TAUX CHUSJ - 27 juis	Diagnostic CHUSJ - 27 juis SS=Stock suffisant	
4,4E+07	1020	ACETYLCYSTEINE 200MG/ML 10ML 1LIVI CA	Alvada	0,81	5,67		0%	306 jours	
4,4E+07	1030	ACETYLCYSTEINE 200MG/ML 30ML 1LIVI CA	Alvada	4,33	34,51		0%	27 jours	
4,4E+07	1011	ALCOHOL DEHYD 100% 10ML 5LIVI CA	Sandoz	0,13	1,33	5	376%	ok	
4,4E+07	1070	ALFENTANIL 500MG/ML 2ML 10LIVI CA	unipource avec alternatives	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	10280	ALPROSTADIL 500MG/ML 1ML 1LIVI CA	Pfizer	1,55	10,32		0%	26 jours	
4,4E+07	1260	AMIKACIN S04 250MG/ML 2ML 10LIVI CA	Sandoz	0,85	5,35	10	168%	ok	
4,4E+07	1284	AMIODARONE HCL 50MG/ML 18ML 1LIVI CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1282	AMIODARONE HCL 50MG/ML 3ML 10LIVI CA	Sandoz	0,83	5,81	10	172%	ok	
4,4E+07	1283	AMIODARONE HCL 50MG/ML 6ML 5LIVI CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1285	AMIODARONE HCL 50MG/ML 3ML 1LIVI CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		
7000007	10550	ARISTOSPAN 20MG/ML 1ML 1LIVI US	?	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1330	ASATRACURIUM 2MG/ML 10ML 10LIVI CA	Abbott	0,30	2,10		0%	26 jours	
4,4E+07	1111	ATROPINE S04 0.4MG/ML 10ML 10LIVI CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	10311	ATROPINE S04 0.4MG/ML 1ML 10LIAM CA	Sandoz	10,56	73,32	30	122%	ok	
4,4E+07	1101	ATROPINE S04 0.6MG/ML 1ML 10LIAM CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1220	AUROTHIOMALATE NA 10MG/ML 1ML 3LIAM CA	snoofi-sventis (Myochrysin)	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1230	AUROTHIOMALATE NA 25MG/ML 1ML 3LIAM CA	snoofi-sventis (Myochrysin)	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1240	AUROTHIOMALATE NA 50MG/ML 1ML 3LIAM CA	snoofi-sventis (Myochrysin)	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1500	BETAJECT 6MG/ML 1ML 10LIVI CA	Merck	4,10	28,70		0%	80 jours	
4,4E+07	1510	BETAJECT 6MG/ML 5ML 1LIVI CA	Merck	0,12	0,84		0%	680 jours	
4,4E+07	1650	BRETYLIUM TOSYLATE 50MG/ML 10ML 5LIVI CA	Sandoz	0,11	0,77		0%	ok	
4,4E+07	1740	CAFFEINE CIT 10MG/ML 5ML 10LIVI CA	?	0,00	0,00		#DIV/0!		
	11880	CEFAZOLIN for Inj 10x1gV	APOTEX	1,33	13,51		0%	30 jours	
	11870	CEFAZOLIN for Inj 10x1gV	APOTEX	15,74	131,18		0%	13 jours	
	11860	CEFAZOLIN for Inj 10x500mgV	PPC	0,00	0,00		#DIV/0!		
	12000	CEFTRIAXONE for Inj 10x1gV	Sterimax	0,76	5,32		0%	34 jours	
	11370	CEFTRIAXONE for Inj 10x0.25gV	APOTEX	0,15	1,05		0%	280 jours	
	11980	CEFTRIAXONE for Inj 10x1gV	HOSPIRA	8,81	61,67		0%	10 jours	
	11930	CEFTRIAXONE for Inj 10x2gV	?	0,00	0,00		#DIV/0!		
	1760	CHLORPROMAZINE HCL 25MG/ML 2ML 10LIAM CA	SANDOZ	0,33	6,51		0%	80 - 847 jours	
4,4E+07	1770	CIPROFLOXACIN 10MG/ML 20ML 10LIVI CA	?	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	1771	CIPROFLOXACIN 10MG/ML 40ML 10LIVI CA	?	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	2030	CLINDAMYCIN 150MG/ML 120ML 1LIVI CA	Pfizer	0,00	0,00		#DIV/0!		
4,4E+07	2050	CLINDAMYCIN 150MG/ML 2ML 10LIVI CA	Sandoz	6,10	42,70	50	117%	ok	
4,4E+07	2060	CLINDAMYCIN 150MG/ML 4ML 10LIVI CA	Sandoz	0,00	0,00		#DIV/0!		

Code produit

Description des produits

Consommation journalière

Allocations

Diagnostic

Un total de 52 dénominations communes ont fait l'objet d'interventions pharmaceutiques. Une page Web a été créée pour chacune de ces dénominations afin de documenter les produits en ruptures, les cliniciens concertés et l'historique des décisions prises localement (figure 4).

**Figure 4 – Section sur les ruptures d'approvisionnement de l'Intranet au CHUSJ**

**Intranet du département de pharmacie**  
 CHU Sainte-Justine

[ Accueil ] [ Botin ] [ Documentation ] [ Horaire ] [ Hyperliens ] [ Outils de recherche ] [ Secteurs ]

**Dossier pénurie de médicament**

On rapporte des ruptures d'approvisionnement depuis plusieurs années. Ces pénuries sont gérées de façon étroite et proactive par le département de pharmacie. Toutefois, compte tenu du nombre élevé de produits parentéraux en ruptures chez Sandoz Canada, cette page est ajoutée à l'intranet afin de présenter par générique (dénomination commune) l'historique des décisions prises pour limiter l'impact de ces ruptures. Vous pouvez cliquer sur chaque générique pour consulter l'information mise à jour le plus régulièrement possible. À noter que certains produits sont en ruptures (i.e. pas de quantités disponibles) ou en allocation (i.e. quantités partielles réparties équitablement à l'échelle du Canada). Noter aussi qu'il peut exister des fabricants alternatifs auxquels nous recourons systématiquement. Toutefois, ces fabricants sont sollicités par tous et n'ont généralement pas la capacité de compenser tous les établissements lors de ruptures à cette échelle.

- Sandoz Canada - site web
- Sandoz Canada - Communiqué du 15 février 2012
- Sandoz Canada - Communiqué du 17 février 2012
- Sandoz Canada - Communiqué du 1er mars 2012
- Sandoz Canada - Rapport de ruptures hospitalières en date du 24-2-2012
- Sandoz Canada - Rapport de ruptures hospitalières en date du 2-3-2012
- Sandoz Canada - Rapport de retraits, de suspensions et de ruptures à venir en date du 23-2-2012
- Sandoz Canada - Table d'allocation permettant d'estimer grossièrement la production à venir
- Sandoz Canada - Rapport de retraits, de suspensions et de ruptures à venir en date du 9-3-2012
- Sandoz Canada - Rapport global unique en date du 13-3-2012
- Mckesson - Communiqué du 15 février - documentation requise pour commande manuelle chez SANDOZ
- Mckesson - Communiqué du 22 février 2012
- Mckesson - Communiqué du 2 mars 2012
- MSSS - Communiqué du 2 mars 2012
- MSSS - Ligne de presse du 2 mars 2012
- MSSS - Communiqué DSI du 7 mars 2012
- OPQ - OIIQ - OPIQ - Communiqué pour réduction de pertes à l'étage
- CHU Sainte-Justine - Document à imprimer pour remettre au chauffeur de taxi pour adresse Mckesson pour remettre BON DE COMMANDE de narcos

**Dénominations communes en ordre alphabétique**

- Autes actions
- Acetylcysteine
- Acide tranexamique
- Amiodarone
- Anti-convulsivants
- Arginine
- Betaméthasone
- Ceftriaxone
- Chlorpromazine
- Diazepam
- Digoxine
- Diméthylhydrate
- Diphenhydramine
- Ephedrine
- Fentanyl
- Fluconazole
- Flumazenil
- Furosemide
- Glycopyrolate
- Halopéridol
- Héparine
- Hydromorphone
- Ketamine
- Lorazepam
- Magnesium
- Meperidine
- Metoclopramide
- Metoprolol
- Midazolam
- Milrinone
- Morphine épidurale
- Morphine
- Nalbuphine
- Neostigmine
- Norepinephrine
- Oligoelements
- Ondansetron
- Pantoprazole
- Phenobarbital
- Phénytoïne
- Phosphore
- Phytanadione
- Potassium
- Prochlorpérazine
- Ranitidine
- Rocuronium-pancuronium
- Sufentanyl
- Timentin
- Tobramycine
- Vasopressine

Intranet du département de pharmacie de l'hôpital Sainte-Justine (c) 2011-Joindre le webmaster

Il existe peu de données relatives aux actions pharmaceutiques mises en place afin de gérer la problématique des ruptures d'approvisionnement de médicaments face aux risques d'incidents ou d'accidents médicamenteux en établissement de santé. Cette étude descriptive a mis en évidence l'impact administratif très significatif de la pénurie vécue au Canada sur les activités pharmaceutiques au sein d'un établissement de santé de janvier à juin 2012.

La crise de rupture d'approvisionnement de médicaments vécue au Canada dans les six premiers mois de l'année 2012 a mobilisé directement près d'une centaine de personnes au CHU Sainte-

Justine, notamment l'équipe de directions, la table des chefs de départements médicaux et pharmaceutiques, les directions des affaires médicales et universitaires, des soins infirmiers, des services cliniques et des risques et qualité, les pharmaciens et les préparateurs du département et une assistante de recherche à l'URPP. Il est encore difficile, à ce stade, d'évaluer la charge de travail et les coûts de cette mobilisation.

### 2.4.3. Vendredi PM

En novembre 2011, Santé Canada a publié une fiche d'information sur les pénuries de médicaments. « Santé Canada encourage l'industrie et les associations de professionnels de la santé à poursuivre leur collaboration en vue d'établir un système national centralisé pour la surveillance et la déclaration des pénuries de médicaments en 2012 » (77). Une des deux initiatives de centralisation des données soulignées par Santé Canada est le site [vendredipm.ca](http://vendredipm.ca) (24) mis en place par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) et le comité des pharmaciens du groupe d'achats Sigmasanté depuis janvier 2011. Ce site web présente des données disponibles relatives aux ruptures d'approvisionnement, aux retraits de lots et aux retraits de marché des médicaments au Canada. Depuis décembre 2011, le site comporte un volet en anglais [fridaypm.ca](http://fridaypm.ca). Hospira et Sandoz ont été les deux premières entreprises pharmaceutiques à participer au projet pilote qui a permis le développement de cette plateforme.

En janvier 2012, Vogel s'est questionnée sur l'avenir et l'impact de sites web multiples utilisés pour la déclaration et la diffusion des ruptures d'approvisionnement de médicaments au Canada (78). Elle se demande si de tels sites peuvent être utiles sur une base de déclaration volontaire, sans soutien financier de l'autorité réglementaire Santé Canada et sans encadrement juridique approprié. Moins de quatre semaines suivant ce commentaire éditorial, la situation canadienne

devenait critique alors que Sandoz Canada annonçait une crise sans précédent avec une réduction marquée voire complète de la production d'une majorité de ses produits injectables fabriqués au Canada (75). Trois sites web ont contribué à soutenir les efforts de gestion de gestion des pharmaciens au cours de cette année, notamment [vendredipm.ca](http://vendredipm.ca) et [penuriesdemedicaments.ca](http://penuriesdemedicaments.ca) depuis 2012 (79).

Depuis la crise de ruptures chez Sandoz, une collaboration avec le Centre d'information sur le médicament (CIM) du Centre hospitalier universitaire de Québec a permis la publication de fiches qui peuvent être consultées en bloc ou par produits en ruptures grâce à un pictogramme marqué CIM; un pictogramme similaire relaie les utilisateurs vers des fiches d'aides publiées par l'American Society of Health-System Pharmacists. Sur la page d'accueil du site, nous continuons de publier à toutes les deux semaines les données issues de Mckesson (hebdomadaires depuis avril 2012), le grossiste attributaire de l'entente de distribution centralisée pour les régions de Montréal, Laval et de l'Estrie. [Vendredipm.ca](http://Vendredipm.ca) publie depuis le 14 mars 2012, les ruptures anticipées déclarées par des fabricants sur une base volontaire. La fonctionnalité ajoutée à ce site permet cette déclaration proactive.

De plus, depuis avril 2012, les fabricants novateurs et génériques doivent saisir eux-mêmes en temps réel les données de ruptures d'approvisionnement de médicaments dans la base de données du site à partir d'un accès personnalisé et sécurisé dans le cadre des clauses de l'entente d'achats groupés avec Sigmasanté. Il s'agit de la première initiative canadienne encadrant de façon contractuelle la déclaration des ruptures d'approvisionnements de médicaments. Si la centralisation efficiente des données est une première étape dans la gestion des pénuries de médicaments, nul doute que d'autres actions doivent être mises en place, notamment une gestion proactive des achats par des filtres auprès du grossiste en tenant compte des historiques d'achats par les pharmaciens, l'obligation de conserver au moins deux sources de produits critiques en cas

de rupture chez un fabricant, un échange constant avec les fabricants en pénurie potentielle ou avérée, une identification plus efficace des alternatives thérapeutiques, etc.

#### 2.4.4. Conséquences dans le milieu hospitalier

Quelques auteurs se sont intéressés aux incidents et accidents médicamenteux reliés aux ruptures ainsi qu'aux conséquences cliniques pour les clientèles. Un sondage mené entre juillet et septembre 2010 par l'Institute for Safe Medication Practice américain auprès de 1800 professionnels de la santé révélait que 35 % des répondants avaient été témoins d'un accident ou d'un incident causé par un médicament en rupture d'approvisionnement dans leur établissement de santé au cours de la dernière année (80). Vingt-cinq pour cent (25 %) mentionnaient qu'un incident a eu lieu et 20 % indiquaient que des accidents avec conséquences pour la santé des patients se sont produits en raison d'une rupture d'approvisionnement. Les médecins ont été plus nombreux à répertorier les accidents avec conséquences (33 %) suivis par les pharmaciens (21 %) et les infirmières (16 %) (3). Parmi les accidents et les incidents répertoriés, les auteurs ont rapporté, sans données quantitatives, des décès, des prolongations de durée de séjours, des progressions de la maladie ou développement de nouveaux problèmes de santé associés soit à l'arrêt du médicament en rupture, soit à l'efficacité moindre des traitements de remplacement, des infections associés à des problèmes de stérilité des médicaments de remplacement lorsqu'ils sont préparés en pharmacie ou sur les unités de soins, dans des conditions qui ne correspondent pas aux normes les plus élevées en matière de préparation (p.ex. norme USP 797), des pertes de contrôle des symptômes par l'utilisation d'un traitement pharmacologique moins efficace ou des effets secondaires associés à un traitement pharmacologique de remplacement moins bien toléré par le patient. Une revue de rapports de fabricants et d'entrevues auprès d'une vingtaine d'experts réalisée par l'Associated Press en septembre 2011 a établi un lien d'association entre



au moins 15 décès et des ruptures d'approvisionnement de médicament aux États-Unis. Par ailleurs, la prise en charge très proactive de la crise et la mobilisation des 36 pharmaciens et des autres collaborateurs de l'équipe ont sans doute contribué à limiter au minimum l'impact de cette crise (81).

En outre, quelques auteurs ont aussi commenté les impacts cliniques et économiques des ruptures d'approvisionnement de médicaments. Dans un sondage réalisé par l'Association médicale canadienne auprès des médecins en 2011, « les deux tiers des répondants ont affirmé que la pénurie de médicaments génériques avait eu des conséquences négatives sur leurs patients ou sur leur pratique. (...) Parmi ces médecins, 22 % ont indiqué que les conséquences étaient telles que l'état clinique du patient s'est détérioré parce qu'on a utilisé un médicament de remplacement » (82). Dans les résultats de l'enquête de l'Association des pharmaciens du Canada en 2010, 69,8% des pharmaciens d'hôpitaux canadiens pensent que les pénuries de médicaments peuvent affecter les résultats de santé des patients (p.ex. stress, confusion, arrêts de traitement, effets indésirables suite à un changement de thérapie). De plus, 91,3% de ces pharmaciens d'hôpitaux pensent que les pénuries de médicaments ont déjà incommodé certains de leurs patients (p.ex. augmentation du temps d'attente à la pharmacie pour résoudre une situation de ruptures, visites additionnelles à la pharmacie pour obtenir les produits désirés, des modifications de traitement, coûts, stress, perte de confiance dans le personnel médical) (9). D'autres auteurs considèrent que les ruptures d'approvisionnement de médicaments ont des impacts cliniques significatifs chez les patients (83). D'autres conséquences ont aussi été identifiées, notamment les visites médicales additionnelles, les hausses d'inventaire en médicaments, les reports d'activités médicales ou chirurgicales électives, le morcellement du dossier pharmacologique, les bris de protocole de recherche, les coûts d'achats accrus ou les coûts d'indemnisation en cas d'incidents ou d'accidents (84-86).



## 2.5. Recommandations des comités canadiens

Plus personne ne remet en cause l'importance de la pénurie de médicaments et il incombe d'agir. En effet, le nombre des ruptures de médicaments augmentant de plus en plus à travers le Canada, l'Association Canadienne des Pharmaciens commence en 2010 à s'intéresser au phénomène et à émettre des recommandations (9).

Dans la perspective de la crise vécue au Canada en 2012, il est intéressant de souligner brièvement les travaux de deux autres groupes canadiens.

En avril 2012, l'Ordre des pharmaciens du Québec a publié un rapport synthèse sur la pénurie de médicaments et a proposé neuf recommandations (13). L'Ordre souhaite notamment « #1 - qu'une vision nationale et un plan d'action en matière d'accès aux médicaments essentiels soient développés par les ministres de la Santé fédéral, provinciaux et territoriaux; #2 - que Santé Canada adapte sa réglementation et ses programmes à la problématique des pénuries; #3 - que les fabricants adoptent des pratiques responsables en matière de gestion des stocks et des comportements éthiques lors de pénuries ; #4 – qu'une législation exige des fabricants un préavis d'un an lorsque ceux-ci veulent mettre fin volontairement à la production d'un médicament. Le fabricant devra attendre l'accord des autorités avant de cesser la production d'un médicament essentiel ou à source unique; #5 - au niveau provincial, que le ministre de la Santé désigne une entité ayant pour mandat de coordonner la gestion des ruptures et les informations nécessaires lors de ruptures de médicaments; #6 - que les politiques gouvernementales fédérales et provinciales comportent des incitatifs à produire les médicaments en rupture ou moins rentables; #7 – que les contrats d'achats et les ententes de remboursement prévoient des incitatifs à l'approvisionnement continu et pénalisent les ruptures d'approvisionnement; #8 – que les distributeurs adoptent des pratiques de distribution et de gestion des stocks qui garantissent la sécurité de la chaîne d'approvisionnement et permettent de répondre à des besoins urgents ou

prioritaires; #9 – que les pharmaciens gèrent leur approvisionnement de façon responsable et facilitent l’usage équitable des médicaments disponible ». Plusieurs de ces recommandations interpellent les pharmaciens hospitaliers, qui sont au cœur du processus contractuel d’achats groupés, qui revendiquent une déclaration proactive des ruptures en cours ou à venir, qui souhaitent une responsabilisation accrue de l’industrie en cas de pénurie (i.e. ce n’est pas au pharmacien de rechercher dans d’autres pays des alternatives disponibles mais au fabricant en faute), etc.

De même, le comité permanent sur la santé de la Chambre des communes a publié en juin 2012 un ensemble de recommandations (12). Le comité pense « que la ministre de la Santé, en consultation avec les provinces et les territoires, étudie la possibilité que l’Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé établisse une liste des médicaments qui ne sont fournis que par une ou deux sociétés pharmaceutiques et qui sont considérés comme étant essentiels aux soins médicaux; que la ministre de la Santé, en consultation avec les provinces et les territoires, demande que l’Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé communique l’information clinique sur le recours à des traitements de rechange; que Santé Canada envisage de modifier l’exigence réglementaire pour les fabricants de l’aviser qu’ils ont abandonné la vente d’un produit dans les 30 jours suivant la fin de la vente au Canada, de façon à ce qu’ils doivent donner un préavis de six mois pour les abandons planifiés; que la ministre de la Santé travaille avec ses homologues provinciaux et territoriaux pour inciter les organismes de groupement d’achats, les responsables des régimes d’assurance-médicaments et les autres signataires d’ententes contractuelles avec des sociétés pharmaceutiques: à obliger les sociétés pharmaceutiques à déclarer toute rupture d’approvisionnement sur le site web sur les pénuries de médicaments; et à dissuader le recours à l’attribution de contrats à un fournisseur exclusif et à inclure l’obligation, pour les fournisseurs, d’avoir préparé des plans de secours dans l’éventualité où ils seraient incapables de répondre à la demande; que la ministre de la Santé encourage ses

homologues provinciaux et territoriaux à amorcer un examen des politiques d'établissement des prix des médicaments qui relèvent de leur compétence, ce qui comprend les restrictions sur le prix des médicaments génériques et les exigences en matière d'appel d'offres et de passation de marchés, afin d'établir leur incidence sur l'approvisionnement en médicaments; que l'Agence de la santé publique du Canada élabore une politique sur le rôle du Système de la réserve nationale d'urgence lors des pénuries de médicaments essentiels; que la ministre de la Santé maintienne sa collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé et l'Organisation de coopération et de développement économiques pour régler la question des pénuries de médicaments afin que les causes mondiales du problème et les solutions potentielles puissent être examinées ». Comme pour les recommandations de l'Ordre des pharmaciens, celles-ci interpellent les pharmaciens hospitaliers.

Dans la foulée des travaux de plusieurs parties prenantes du milieu de la santé, le comité de pharmaciens de Sigmasanté présente sa prise de position sur les ruptures d'approvisionnement et sur les recommandations qu'il peut mettre en place dans le cadre de ses activités contractuelles avec les fabricants de médicaments et les grossistes. Les membres du comité des médicaments supportent, de façon générale, les recommandations du groupe de travail de l'Ordre des pharmaciens du Québec (rapport publié en avril 2012) et du Comité permanent sur la santé de la Chambre des communes (rapport publié en juin 2012). Les membres du comité de pharmaciens de Sigmasanté sont d'avis que la problématique des ruptures d'approvisionnement de médicaments est complexe et qu'elle implique tous les niveaux de juridiction et de gestion (i.e. fédéral, provincial, ordres professionnels, associations professionnelles, groupes d'achats départements de pharmacie en établissement de santé, pharmacies d'officines, etc.). Aux fins d'apprécier la portée et la nature des recommandations ci-après, le comité des pharmaciens tient à nommer quelques considérations préalables à notre réflexion :

- Risques de monopoles : l'émergence de monopoles augmente de façon marquée les risques et les conséquences de ruptures d'approvisionnement ; s'il est difficile de contrer les fusions/acquisitions/cessions de l'industrie pharmaceutique, il est par ailleurs possible de limiter la taille des groupes d'achat ; la position dominante d'un groupe à l'échelle du Canada nous apparaît très préoccupante et elle peut avoir un impact sur la disponibilité de médicaments au Québec même si ce groupe d'achat n'a pas d'activités hospitalière au Québec.

- Liberté de choisir : le pharmacien demeure le professionnel habilité à sélectionner les médicaments pertinents à la pratique clinique au sein de son établissement; les mesures à mettre en place afin de limiter les ruptures ne doivent pas entraver cette autonomie, à titre individuel ou à titre de groupe de pharmaciens au sein d'un groupe d'achat.

- Un prix réel d'acquisition : le chef du département de pharmacie demeure le gardien du cadre financier hospitalier et doit payer le prix réel d'acquisition ; les mesures visant à atténuer les ruptures ne doivent pas mener au versement de montants liés aux achats groupés à des structures additionnelles (p.ex. comités, groupes d'achats, etc.). Les économies générées par le processus d'achat groupé doivent continuer d'être remise sur facture aux établissements de santé.

En complément aux recommandations énoncées dans les deux rapports cités précédemment et dans la perspective d'apporter à court, moyen et long terme des modifications à notre cadre de négociation au sein de Sigmasanté, les membres du comité exécutif ont convenu de la position qui suit. Il est à noter que cette position préliminaire sera possiblement amendée en tenant compte des discussions tenues lors du Séminaire administratif de l'APES le 19 octobre 2012 et des échanges subséquents. Les recommandations apportées seront intégrées en temps opportun à nos pratiques contractuelles.

- Déclaration proactive par les fabricants : le fabricant doit déclarer proactivement toutes ruptures d'approvisionnement réelles ou anticipées de plus de 21 jours consécutifs de calendrier au moins 6 mois à l'avance.

- Site web désigné : le fabricant doit déclarer les ruptures réelles ou anticipées sur le site web désignée par contrat ; il est à noter que le comité souhaite que ce site soit à vocation nationale, incluant toutes les fonctionnalités actuellement développées sur vendredipm.ca ; l'abandon de vendredipm.ca ne sera toutefois envisagé que lorsque le site « canadien » respectera l'ensemble des fonctionnalités mises en place.

- Liste de produits critiques : le comité de pharmaciens de Sigmasanté ajoute à son entente médicaments une liste de médicaments critiques comportant des modalités spécifiques de gestion visant à atténuer l'impact des ruptures d'approvisionnement ; un médicament est jugé critique s'il répond à un ou plusieurs des critères suivants :

- Le médicament est fabriqué par un seul fabricant au Canada
- Le médicament est requis pour la prestation de soins critiques (i.e. soins intensifs, bloc opératoire et obstétrical, oncologie, urgence) et à la survie à court terme du patient
- Le médicament ne comporte pas d'alternative thérapeutique facile à utiliser/implanter
- Le médicament a une place bien établie en thérapeutique (i.e. pas forcément un premier choix, mais c'est une option unique en certaines situations)

- Inventaire minimal chez le grossiste : l'entente médicaments oblige le distributeur à conserver 12 semaines de stock de médicaments critique dédié au groupe Sigmasanté et à mettre en place un mécanisme automatisé de surveillance lorsque le seuil critique n'est pas respecté (p.ex. un courriel avise Sigmasanté du non-respect du seuil); par ailleurs, Sigmasanté s'engage à écouler

l'inventaire dédié lors d'un changement d'attributaire (p.ex. à l'octroi annoncé via la mise à jour de l'entente).

- Deux attributions (adjudications) pour les produits critiques : Sigmasanté attribue le contrat à deux fabricants pour les produits critiques lorsque possible ; 70% du marché est donné au plus bas soumissionnaire et 30% au deuxième plus bas soumissionnaire; l'octroi au deuxième plus bas soumissionnaire est effectué au prix réel soumis jusqu'à concurrence de 115% du prix soumis par le plus bas soumissionnaire; dans le cas où le prix du deuxième soumissionnaire est plus élevé que 115%, le comité de pharmaciens se réserve le droit de négocier une baisse volontaire de prix et de procéder à une attribution ou non.

- Un seul prix pour les produits critiques : bien que deux attributaires à contrat puissent être identifiés pour les produits critiques, l'entente ne prévoit qu'un prix unique de transaction pour tous les membres ; l'entente de distribution prévoit les modalités de gestion de ces écarts de prix (i.e. remise des écarts aux attributaires); ainsi, l'entente de distribution prévoit l'affichage du produit critique à contrat par hôpital dans le logiciel de gestion des commandes (i.e. hôpital A voit le produit A, hôpital B voit le produit A, hôpital C voit le produit A, mais hôpital D voit le produit B, hôpital E voit le produit B, etc.) afin d'assurer la répartition 70-30% ; ces dispositions conservent l'esprit de quantités à titre indicatif.

- Obligation de déclaration du (des) site (s) de fabrication de produit : le soumissionnaire doit préciser dans sa soumission le site de fabrication de chaque produit soumis ; au moment de la soumission, il doit déclarer les avis de retraits, de mise en garde ou tout autre avis émis par Santé Canada ou la FDA dans les 24 mois précédent la soumission ; Sigmasanté se réserve le droit d'attribuer des contrats aux fabricants pouvant garantir deux sites de production.



- Sous-comité clinique de vigilance pour les ruptures avérées : un sous-comité du comité de pharmaciens est mis en place avec la contribution de pharmaciens cliniciens afin d'évaluer pro-activement l'impact des ruptures annoncées et de diffuser des plans d'actions; ce sous-comité clinique vise à remplacer les revues documentaires de type centre d'information au profit d'une concertation de différents milieux en alliant des recommandations scientifiques et pratiques ; les pharmaciens désignés au sous-comité clinique de vigilance sont désignés par le comité exécutif des pharmaciens de Sigmasanté de façon permanente ou ad hoc selon les besoins.

- Comité « partenariat » avec fournisseurs impliqués : un comité partenariat ad hoc est mis en place lorsque nécessaire ; ce comité réunit les fabricants impliqués dans la problématique (p.ex. fabricant en rupture, fabricant non en rupture, membres du comité de pharmaciens de Sigmasanté) de façon efficiente (p.ex. conférence téléphonique) afin de convenir rapidement des mesures intérimaires (i.e. allocation paramétrique, allocation ciblée pour certains établissements, etc.) ; le mécanisme permet à tous les intervenants potentiellement ciblés de se rencontrer en même temps plutôt qu'un à un.

- Stockage au sein des départements de pharmacie : compte tenu du contexte de pénuries, de pandémies ou de plans d'urgence, les chefs de départements de pharmacie sont invités à revoir à la hausse le stockage des médicaments critiques; conscients des espaces limités en pharmacie, les réaménagements planifiés/anticipés doivent tenir compte de capacité de stockage accru incluant les produits réfrigérés; les membres du comité des pharmaciens dénoncent le fait qu'aucune norme d'aménagement de pharmacie hospitalière n'est toujours disponible malgré de nombreuses revendications depuis une décennie.

- Adaptation du programme d'accès spécial : bien que les dispositions de la Loi sur les aliments et drogues et les modalités de gestion du PAS ne soient pas du ressort de Sigmasanté, les membres du comité souhaitent relancer à court terme les discussions avec Santé Canada afin

d'optimiser le PAS à la problématique des ruptures ; à noter que Santé Canada termine actuellement des consultations sur son processus demande en proposant un format pdf difficile à utiliser et en refusant les envois électroniques (seuls les envois par télécopie demeureront permis); les changements proposés demeurent à notre avis insuffisant pour soutenir de façon efficiente les pharmaciens hospitaliers dans la gestion des demandes de PAS en cas de ruptures d'approvisionnement ; en outre, Santé Canada devrait proposer un mécanisme et des délai prévisible pour l'analyse urgente de demandes en cas de pénurie et revoir son critère d'autorisation à l'importation car seule une pénurie totale demeure acceptable pour recourir au marché étranger.

- Obligation de participer aux achats groupés pour demeurer inscrits sur la liste de médicaments du Québec : les membres du comité des pharmaciens considèrent que les fabricants qui refusent de participer aux achats groupés et/ou de déclarer proactivement leur situation de ruptures d'approvisionnement sur le site désigné devraient perdre leur inscription à la liste de médicaments de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS), tant en établissement de santé qu'en milieu communautaire; outre le boycott via les comités de pharmacologie, il n'existe actuellement pas de réelles pénalités pour les fabricants qui refusent de participer au cadre juridique québécois d'achats groupés.

- Obligations du fabricant en rupture : le fabricant doit collaborer avec le groupe d'achat afin de fournir les données de préparation et de stabilité, permettant aux chefs de département de pharmacie de prolonger professionnellement la péremption d'un produit dans les cas où la rupture est susceptible de causer plus de tort que la perte de teneur.

L'annexe 2 présente un comparatif des recommandations émises par quatre comités canadiens investis dans les ruptures d'approvisionnement au Canada dont le rapport de l'Ordre des Pharmaciens du Québec et celui du Comité Permanent de la Chambre des Communes.



## 2.6. Situation internationale

### 2.6.1. États-Unis

Aux États-Unis, la situation sur les ruptures d'approvisionnement est assez similaire à celle du Canada dans le sens où la réglementation est quasi inexistante. Cependant des efforts sont fournis afin d'améliorer cette situation.

La FDA reconnaît l'importance de la problématique des ruptures d'approvisionnement de médicaments depuis plus d'une décennie (87). Le Center for Drug Evaluation and Research a d'ailleurs révisé en 2006 son manuel de politiques et procédures relatif à la gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments (88). Le manuel précise notamment les modalités de détermination de nécessité médicale (c.-à-d. identification des produits critiques dont la rupture peut avoir davantage de conséquences sur l'état de santé des patients) à l'intention du personnel de l'Agence afin, notamment, de justifier le recours à des médicaments provenant de pays étrangers. La notification de ruptures d'approvisionnement de médicaments par les fabricants de médicaments américains est un processus volontaire. Le fabricant n'est pas tenu de déclarer les ruptures ni les risques de ruptures d'approvisionnement, les motifs ni les échéanciers.

Sur le site web de la FDA, un onglet précise les ruptures d'approvisionnement actives, les ruptures résolues, les retraits de marché et les procédures de déclaration volontaire. Dans sa foire aux questions, la FDA propose des statistiques descriptives de l'état de la situation (89). Dans un bulletin de l'Institute for Safe Medication Practices publié en septembre 2010, on rapporte les résultats d'un sondage réalisé auprès de 1800 professionnels de la santé à l'été 2010 (90). Les sondés déclarent avoir peu ou n'avoir pas de renseignements en ce qui concerne la durée (85 %) et la cause (83%) de la rupture d'approvisionnement ni les options disponibles (70%). Ils notent des conséquences financières importantes (78%), le recours à des ressources substantielles pour

investiguer et résoudre la rupture d'approvisionnement pour les patients (82%), l'identification de risques d'événements indésirables pour les patients (64%). À noter un projet de loi en discussion au sénat américain, qui vise à encadrer la détection et la gestion des ruptures de médicaments jugés critiques. En complément à la démarche de la FDA, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a mis en place un volet de son portail consacré aux ruptures d'approvisionnement. Comme pour le site de la FDA, les déclarations sont volontaires et proviennent cette fois des membres. Les deux organismes américains collaborent en partageant leurs données et leur expertise sur le sujet.

En septembre 2011, la FDA, l'Association des hôpitaux américains (AHA) ou encore les Pharmaciens de la Société américaine du système de santé mettent en avant des épisodes de pénuries que connaissent les États-Unis notamment en ce qui concerne les médicaments anti-cancéreux où la situation s'aggrave (91). Les principales causes énoncées sont la non-déclaration par les firmes pharmaceutiques des cessations de commercialisation de leurs produits (elles ont une obligation légale de le faire 6 mois avant, mais ne sont pas sanctionnées le cas échéant) et les pénuries en matières premières. Concrètement, selon la FDA, le nombre de ruptures de stock aurait triplé au cours des 6 dernières années passant de 61 en 2005 à 178 en 2010. Loin d'être anecdotiques, ces problèmes d'approvisionnement retentissent sur la qualité des soins des patients. En effet, une étude menée par l'AHA pendant 6 mois a montré qu'en raison de rupture de stock, 62% des hôpitaux ont retardé la mise en place de traitements et 53% n'ont pu fournir le traitement adéquat. De plus, 58% des patients ont reçu des traitements moins efficaces et 32% ont ressenti des effets indésirables. Les pharmacies des hôpitaux ne sont pas épargnées, selon une autre étude, 80 % d'entre elles ont connu des problèmes d'approvisionnement de certains produits.

Plusieurs solutions sont envisagées :

- constituer des « réserves » dans différentes régions du pays dans lesquelles les hôpitaux pourraient se servir en attendant le ré-approvisionnement en médicaments
- donner plus de pouvoir à la FDA pour pouvoir exiger des industriels une information en prévision de futures ruptures de stock.

En Octobre 2011, Barack Obama a publié un décret stipulant que les fabricants sont tenus de déclarer de façon préventive les problèmes de fabrications pouvant mener à rupture d'approvisionnement d'un médicament essentiel à la vie ou au traitement d'une condition débilante (92). Six mois plus tard, en mai 2012, la situation a été reportée comme s'étant améliorée de manière importante. Le nombre de notifications de ruptures d'approvisionnement du fabricant a été multiplié par six (93). Venant s'ajouter à cet avancement, la FDA déclare être ouverte vers l'importation de médicaments en rupture d'approvisionnement provenant d'autres pays industrialisés ayant des standards de fabrication équivalents aux Good Manufacturing Practices (GMPs) (72).

## 2.6.2. France

Compte tenu de l'augmentation soutenue du nombre de ruptures d'approvisionnement, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a mis en place en 2002 une procédure de notification des ruptures d'approvisionnement. En 2004, une disposition législative est adoptée, obligeant les fabricants de médicaments à déclarer à l'ANSM les difficultés d'approvisionnement qu'ils rencontrent ou risquent de rencontrer, notamment pour des médicaments indispensables. La démarche proposée comporte cinq étapes, soit 1) le fabricant informe l'ANSM de tout risque de rupture ou de toute décision d'arrêt de commercialisation sur un formulaire type (94) ; 2) l'ANSM examine le caractère indispensable du médicament; 3) en concertation avec l'ANSM, le fabricant diffuse sur le site de l'Agence l'information sur la pénurie à l'intention des professionnels de la santé; 4) une recherche de solutions palliatives est réalisée (p. ex. contingentement des stocks résiduels, mise à disposition de lots de marché étrangers ou de médicaments similaires, solutions thérapeutiques de remplacement); et 5) diffusion de l'information lors du retour en stock. De plus, depuis mars 2007, les fabricants de médicaments ont l'obligation d'informer l'ANSM au moins six mois avant la date envisagée d'un arrêt de commercialisation d'un médicament ne détenant pas d'autre possibilité thérapeutique. Ce changement législatif impose aussi le maintien du médicament sur le marché jusqu'à ce qu'une autre option soit disponible. Sur le site web de l'ANSM, un onglet médicament et un sous-onglet portant sur les ruptures de stock de médicaments sont disponibles (95). Toutefois, ce sous-onglet ne concerne que les médicaments à usage humain, sans autre option thérapeutique disponible pour certains patients, ou dont les difficultés d'approvisionnement à l'officine ou à l'hôpital peuvent entraîner un risque de santé publique. Ces informations sont destinées aux professionnels de santé et aux patients. L'ANSM précise que le laboratoire responsable de sa commercialisation en France est l'interlocuteur privilégié des personnes souhaitant des informations

complémentaires. À noter que le site de l'Agence européenne du médicament (European Medicine Agency) ne comporte que la liste des médicaments approuvés, refusés ou retirés du marché (96). En outre, le site permet le dépôt de versions électroniques (p. ex. fichiers pdf) des lettres du fabricant à un seul endroit, ce qui améliore considérablement la gestion documentaire et peut éliminer les multiples envois à de nombreux professionnels de la santé. À noter que le site ne comporte aucune statistique descriptive de l'état de situation.

En septembre 2011, le ministère de la Santé met en place un certain nombre de mesures suite à plusieurs épisodes de pénurie de certains médicaments essentiels notamment ceux appartenant à la classe des anesthésiques (97). Les anesthésistes - réanimateurs confrontés à la pénurie et à la disparition de médicaments essentiels lancent en août 2011 une alerte à l'ANSM (98). Cette dernière apporte des réponses concrètes pour chacun des médicaments évoqués par les anesthésistes-réanimateurs et rappelle son implication face à ce qu'elle considère comme une « préoccupation permanente » le 1<sup>er</sup> septembre 2011 (99). Le 7 septembre 2011, jugeant qu'il était « intolérable qu'aujourd'hui certains patients aient des difficultés à suivre leur traitement normalement », le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a décidé de mettre en œuvre, sans délai, un plan d'action qui prévoit notamment :

- l'établissement d'une liste de classes thérapeutiques définies comme sensibles, c'est-à-dire présentant un intérêt majeur et à risque de rupture, avec mise en place d'un suivi national des approvisionnements de ces produits (par exemple, anesthésiques, anticancéreux, antirétroviraux) ;
- la mise en place d'un circuit d'information rapide facilitant, d'une part le signalement par les professionnels de santé de toute rupture de stock ou difficultés d'approvisionnement et, d'autre part, le retour d'information vers les prescripteurs et dispensateurs ;
- l'instauration d'un plan de gestion des pénuries à la charge des titulaires d'AMM ;



- l'anticipation des arrêts de commercialisation, afin de disposer d'une période transitoire suffisante pour la mise en place de mesures alternatives.

Dans ce contexte de pénuries de médicaments, il a été effectué par l'URPP une comparaison de l'état de la situation à un moment donnée entre le Canada et la France. En comparant les deux sites de déclaration canadien et français, on observe une différence importante entre les deux pays avec jusqu'à huit fois plus de ruptures au Canada (100) (Annexe 4).

En septembre 2012, un décret du Ministère de la Santé oblige des fabricants à assurer un approvisionnement aux grossistes leur permettant d'assurer le service public couvrant le besoin des français. En effet, il prévoit, entre autres, la mise en place d'un plan de gestion de la pénurie. Pour les médicaments dits «d'intérêt thérapeutique majeur», l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pourra exiger du laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament «la mise en place d'un plan de gestion des pénuries». Ces médicaments, dont la liste n'a pas été établie, sont ceux dont «une rupture de leur approvisionnement met en jeu le pronostic vital des patients». Devraient y figurer les antirétroviraux, les anticancéreux et les antibiotiques. Pour ces médicaments, les laboratoires seraient amenés à constituer des stocks, des sites alternatifs de matières premières, et l'identification de spécialités de substitution. Afin de contrôler l'exportation de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, le projet de décret prévoit également l'interdiction du cumul des activités de grossiste-répartiteur et de distributeur en gros à l'exportation. Par ailleurs, les grossistes-répartiteurs ne seraient habilités à distribuer leurs médicaments qu'à d'autres grossistes-répartiteurs. Néanmoins, lorsque les grossistes-répartiteurs ont approvisionné le marché national, il leur est permis d'exporter les médicaments «pour lesquels une rupture n'a jamais été mise en évidence». Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur destinés à l'exportation, le grossiste-répartiteur doit indiquer aux

laboratoires qui les exploitent, les quantités revendues ou destinées à la revente en dehors du territoire national. Le projet de décret prévoit également des obligations en matière d'information. En cas de rupture d'approvisionnement l'exploitant pharmaceutique devra obligatoirement en informer l'ANSM. De même, les exploitants pharmaceutiques devront disposer de centres d'appels d'urgence permanents accessibles aux pharmacies d'officine ainsi qu'aux pharmacies à usage intérieur (pharmacies hospitalières, établissements de santé). Le grossiste-répartiteur sera également tenu d'informer l'exploitant de toutes ruptures d'approvisionnement d'une durée supérieure à 72h.

Le décret indique que chaque grossiste-répartiteur doit prévoir dans son stock de médicaments commercialisés en France l'ensemble des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur fixé par l'ANSM. Le texte renforce par ailleurs «l'obligation faite au grossiste-répartiteur» de participer au système d'astreinte le week-end.

Il demande également une reddition de compte des fabricants pour les appels faits avec traçabilité. Il en découle également l'abandon du plan de gestion de pénurie pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ainsi que l'interdiction d'exportation (101). La publication de ce décret a entraîné l'insatisfaction des groupes de pression. Le syndicat des grossistes répartiteurs souligne quelques insuffisances et propose, d'après un avis de l'Autorité de la concurrence (102) :

- de définir précisément la notion « d'intérêt thérapeutique majeur »,
- de mettre en place un Comité de suivi de l'approvisionnement des officines (CSAO),
- d'instaurer un dispositif d'approvisionnement d'urgence des officines basé sur 26 établissements « pivots » de la répartition.



## Discussion

Le nombre élevé de médicaments en rupture d'approvisionnement a eu un impact majeur sur la charge de travail des pharmaciens hospitaliers et pose de sérieux risques quant à la sécurité des soins du patient. Durant la crise fabricant Sandoz, les pharmaciens hospitaliers et les autres membres du corps médical ont attribué un temps considérable pour identifier les alternatives de traitement basées sur les besoins des patients et des ressources disponibles.

Des changements législatifs similaires à ceux appliqués en France sont actuellement discutés en Amérique du Nord. Bien qu'à l'heure actuelle, il est impossible de dire avec certitude les facteurs contribuant à l'écart observé entre la France et le Canada, il apparaît clair que les actions françaises mises en place ont contribué à garder un nombre de ruptures relativement faible. Sigmasanté a pris action en introduisant des clauses dans son contrat requérant une déclaration obligatoire sur le web de la part des fabricants sous contrat avec le groupe des ruptures de médicaments. Cependant, il est important de savoir interpréter ces données publiées sur le net. En septembre 2012, Bhat et coll. ont calculé, dans une unité de soins intensifs d'un centre hospitalier universitaire de la région de Boston, un délai médian de 8 mois entre la publication d'une rupture de médicament sur le site de l'American Health-System Pharmacists et la dispensation mensuelle de moins de 50% des doses usuelles, pour une période d'observation pré de 6 mois contre 12 mois post déclaration. Les auteurs soulignent qu'il existe plusieurs facteurs (p.ex. inventaire dans chaque établissement, inventaire chez les grossistes, etc.) pouvant expliquer un écart entre l'annonce d'une rupture et son occurrence dans un établissement donné (103). Au terme de cette année difficile en matière de ruptures d'approvisionnement, que conclure des sites web de déclaration ? Un site unique complet serait incontournable et utile au soutien des cliniciens, comme le souligne le rapport du comité permanent sur la santé de la Chambre des communes et du groupe de travail de l'Ordre des pharmaciens du Québec. À preuve, dans une

enquête web menée auprès des professionnels de la santé des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec, 64% des pharmaciens (88/137) considèrent que « la pénurie de médicaments a été vécue plus facilement grâce à la mise en ligne de l'état de la situation sur le site vendredipm (104). Cette transparence accrue apparaît de mise, alors que le nombre annuel de ruptures identifiées est passée de 293 en 2006 à 1081 en 2012.

Dans l'attente d'une solution plus globale aux pénuries de médicaments, il apparaît nécessaire pour les pharmaciens d'hôpitaux de convaincre les administrateurs hospitaliers et les gouvernements (fédéral et provincial) d'envisager des changements législatifs et normatifs, et des méthodes d'approvisionnement novatrices qui maintiendront une saine concurrence dans le marché des médicaments et permettront ainsi d'assurer la sécurité des patients. En 2008, le gouvernement canadien avait été informé du risque de rupture d'approvisionnement en médicaments pour la population canadienne et du danger inhérent à la diminution de la concurrence entre les fabricants de médicaments génériques. Avec la crise actuelle sur la scène publique, voilà l'occasion parfaite de veiller à informer le gouvernement des démarches qui peuvent être mises de l'avant pour améliorer l'approvisionnement en médicaments. Il est d'autre part important pour les groupes d'achats de revoir les clauses de leur contrat d'approvisionnement avec les fabricants. La pratique du fractionnement des contrats n'est pas courante, mais certains groupements d'achats évaluent actuellement cette possibilité. Par exemple, le Comité de pharmacie de Medbuy a répertorié 20 médicaments injectables essentiels dont l'approvisionnement n'est assuré que par deux ou trois fournisseurs au Canada. De ces 20 médicaments, cinq feront l'objet d'un fractionnement de contrat. Cette façon de faire exige la collaboration des fournisseurs et des hôpitaux. Les fournisseurs doivent être prêts à présenter une offre concurrentielle, même s'ils n'obtiennent pas la totalité du contrat, et les hôpitaux doivent être prêts pour leur part à payer plus pour une fraction du contrat.

Un maintien des nouvelles mesures ainsi qu'un monitoring des problèmes effectués respectivement par les associations et les ordres professionnels de pharmaciens hospitaliers sont nécessaires dans l'attente de toute mise en application de solutions concrètes.

## Conclusion

Pour conclure cet exposé, il est important de souligner que les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont un phénomène qui a toujours existé et qui, du à l'importance qu'elles ont pris ces dernières années deviennent une préoccupation majeure des autorités réglementaires sur la scène internationale. Il apparait clair maintenant que les anciens modèles d'achats et d'approvisionnement méritent d'être repensés afin que la situation puisse s'améliorer.

## Références bibliographiques

1. Stolar MH. Drug shortages. Science 1976;192:94.
2. Kubica AJ, Bowman G. Letter: a statewide drug shortage reporting system. Am J Hosp Pharm 1976;33:628-31.
3. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm. 2011 Oct 1;68(19):1811-9
4. Traynor K. Drug shortages mount in 2010. Am J Health Syst Pharm 2010;67(18):1492-1494.
5. Steinbrook R. Drug shortages and public health. N Engl J Med 2009;361:1525-7.
6. American Society of Health-Systems Pharmacists. Drug Shortage Summit Summary Report, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ashp.org/drugshortages/summitreport> (page consultée le 7 décembre 2012)
7. ASHP Expert Panel on Drug Product Shortages, Fox ER, Birt A, James KB, Kokko H, Salverson S, Soflin DL. ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems. Am J Health Syst Pharm 2009;66(15):1399-1406.
8. Drug shortages: national survey reveals high level of frustration, low level of safety. Horsham (PA): Institute for Safe Medication Practice; 2010 Sep 23, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20100923.asp> (page consultée le 7 décembre 2012)
9. Canadian Pharmacists Association; 2010 Déc. Canadian drug shortages survey: final report. Ottawa (ON), [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesReport.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012).



10. Drug shortages: a guide for assessment and patient management. Ottawa (ON): Canadian Pharmacists Association; 2010, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesGuide.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drug supply disruptions. Environmental scan, [en ligne]. Disponible sur :  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/Drug\\_Supply\\_Disruptions\\_es-18\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Drug_Supply_Disruptions_es-18_e.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
12. Comité permanent de la santé. L'Approvisionnement en médicaments au Canada : une responsabilité multilatérale, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.parl.gc.ca/content/hoc/Committee/411/HESA/Reports/RP5640047/hesarp09/hesarp09-f.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
13. Ordre des Pharmaciens du Québec. Rapport sur les ruptures d'approvisionnement, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.opq.org/cms/Media/1233\\_38\\_fr-CA\\_0\\_Rapport\\_ruptures\\_approvisionnement.pdf](http://www.opq.org/cms/Media/1233_38_fr-CA_0_Rapport_ruptures_approvisionnement.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
14. Hiltzik M. FDA needs teeth to avert drug shortages. LA Times; 19 avril 2011, [en ligne]. Disponible sur : <http://articles.latimes.com/2011/apr/19/business/la-fi-hiltzik-20110419> (page consultée le 7 décembre 2012)
15. Weeks C. The drug shortage hits home. Globe and Mail [Toronto, ON]; 30 janvier 2011, [en ligne]. Disponible sur : <http://m.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/the-drug-shortage-hits-home/article564190/?service=mobile> (page consultée le 7 décembre 2012)
16. Blackwell T. Drug-shortage survey a “wake-up call”, pharmacists say. National Post [Toronto, ON]; 16 décembre 2010, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://news.nationalpost.com/2010/12/15/drug-shortage-survey-a-wake-up-call-pharmacists/> (page consultée le 7 décembre 2012)

17. Law S. Doctors, pharmacists seek online database to track drug shortage. Vancouver Sun; 6 mai 2011, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www2.canada.com/vancouversun/news/archives/story.html?id=de8e8d08-cbea-4bff-a2d6-693095e64700> (page consultée le 7 décembre 2012)
18. Champagne S. Dix médicaments en rupture de stock. La Presse [Montréal, QC]; le 13 novembre 2010, [en ligne]. Disponible sur :  
[www.cyberpresse.ca/vivre/sante/201011/13/01-4342365-dix-medicaments-en-rupture-destock.php](http://www.cyberpresse.ca/vivre/sante/201011/13/01-4342365-dix-medicaments-en-rupture-destock.php) (page consultée le 7 décembre 2012).
19. Nova Scotia drug shortage hurts health care. CBC News, [en ligne]. Disponible sur :  
[www.cbc.ca/news/canada/nova-scotia/story/2011/01/06/ns-drug-shortage-antidepressant.html](http://www.cbc.ca/news/canada/nova-scotia/story/2011/01/06/ns-drug-shortage-antidepressant.html) (page consultée le 7 décembre 2012).
20. Gray A, Manasse HR., Jr Shortages of medicines: a complex global challenge. Bull World Health Organ. 2012;90(3):158–158A.
21. A review of FDA’s approach to medical product shortages. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2011, [en ligne]. Disponible sur :  
[www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm277755.pdf](http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm277755.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012).
22. Bussièrès JF, Chiveri A, Lebel D. Perspectives des ruptures d’approvisionnement de médicaments 2006-2010. Can J Hosp Pharm 2011;64(6):426-35.
23. Ottino G, Lebel D, Bussièrès JF. Drug shortages in health care institutions: perspectives in early 2012. Can J Hosp Pharm 2012;65(2):151-2.
24. Vendredipm. Pénuries de médicaments au Canada, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.vendredipm.ca/> (page consultée le 7 décembre 2012)

25. Food and Drug Administration. Drug shortages, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm> (page consultée le 7 décembre 2012)
26. American Society of Health Pharmacists. Drug shortages, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.ashp.org/drugshortage> (page consultée le 7 décembre 2012)
27. Rosoff PM, Patel KR, Scates A, Rhea G, Bush PW, Govert JA. Coping With Critical Drug Shortages: An Ethical Approach for Allocating Scarce Resources in Hospitals. Arch Intern Med. 2012 Sep 24;172(19):1451-6
28. Baumer AM, Clark AM, Witmer DR, Geize SB, Vermeulen LC, Deffenbaugh JH. National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. Am J Health Syst Pharm 2004;61(19):2015-2022.
29. Goozner M. Drug shortages delay cancer clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2012 Jun 20;104(12):891-2
30. Ministère de la Justice. Loi sur les aliments et drogues, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
31. Santé Canada. Médicaments et produits de santé, [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/index-fra.php> (page consultée le 7 décembre 2012)
32. Ordre des Pharmaciens du Québec. Lois sur la pharmacie et ses règlements, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.opq.org/fr-CA/1-ordre/reglementation/> (page consultée le 7 décembre 2012)
33. Bureau du vérificateur général du Canada. Réglementation des médicaments au Canada, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl\\_oag\\_201111\\_04\\_f\\_35936.html#hd5a](http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl_oag_201111_04_f_35936.html#hd5a) (page consultée le 7 décembre 2012)

34. Santé Canada. Avis de conformité avec conditions (AC-C), [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> (page consultée le 7 décembre 2012)
35. Bureau du vérificateur général du Canada. Rapport du vérificateur général du Canada à la chambre des communes, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/docs/parl\\_oag\\_201111\\_04\\_f.pdf](http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/docs/parl_oag_201111_04_f.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
36. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Compendium des politiques, des lignes directrices et des procédures, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/francais/view.asp?x=1206&mid=988> (page consultée le 7 décembre 2012)
37. Service Ontario lois-en-ligne. Loi sur le régime de médicaments de l'Ontario, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/french/elaws\\_statutes\\_90o10\\_f.htm#BK33](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/french/elaws_statutes_90o10_f.htm#BK33) (page consultée le 7 décembre 2012)
38. Ontario ministère de la santé et des soins de longue durée. Réforme du régime de médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.health.gov.on.ca/fr/public/programs/drugreforms/legislation.aspx> (page consultée le 7 décembre 2012)
39. Régie de l'assurance maladie du Québec. Infolettre baisse de prix phase III Avril 2012, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/sitecollectiondocuments/professionnels/infolettres/2011/info257-1.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
40. Steven Simoens, « A review of generic medicine pricing in Europe », Generics and Biosimilars Initiative Journal, vol. 1 (2012), no 1, p. 8-12.

41. Aslam Anis, Stephanie Harvard et Carlo Marra, op. cit., note 4, p. E149-E153; Jaume Puig-Junoy, « Impact of European Pharmaceutical Price Regulation on Generic Price Competition », *Pharmacoeconomics*, vol. 28 (2010), no 8, p. 649-663.
42. Margaret K. Kyle, « Pharmaceutical price controls and entry strategies », *Review of Economics and Statistics*, vol. 89 (2007), no 1, p. 98.
43. The big company report. Generic drug pricing reforms, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.benefitpartners.com/images/publications/2012/April%205,%202012%20-%20Generic%20drug%20pricing%20reforms.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
44. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Recommandations et état de présentation des médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://cadth.ca/fr/products/cdr/recommendations> (page consultée le 7 décembre 2012)
45. Office québécois de la langue française. Fiche terminologique « achats groupés », [en ligne]. Disponible sur : [http://www.gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=2078682](http://www.gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=2078682) (page consultée le 7 décembre 2012)
46. Nollet J, Beaulieu M, O'Brien MA. L'approvisionnement en commun: partie IIIa—Analyse stratégique. *Cahier de recherche*, 00-08, août 2000.
47. Loi sur les contrats des organismes publics. L.R.Q., chapitre C-65.1, [en ligne].  
Disponible sur : [www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C65\\_1/C65\\_1.html](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C65_1/C65_1.html) (page consultée le 7 décembre 2012)
48. Règlement sur les contrats d'approvisionnement des organismes publics. c. C-65.1, r, [en ligne]. Disponible sur : [www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/C65\\_1/C65\\_1R4.HTM](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/C65_1/C65_1R4.HTM) (page consultée le 7 décembre 2012).

49. Bussières JF, Lussier-Labelle F, Labelle B. Perspectives sur les achats groupés de médicaments en établissements de santé Ruptures. Revue Santé Publique Université de Montréal. 2005;10(1):21–38.
50. Ordre des Pharmaciens du Québec. Guide de pratique : gérer les médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://guide.opq.org/documents/ROLE6.PDF> (page consultée le 7 décembre 2012)
51. Santé Canada. Publication de la ligne directrice finale sur le Programme d'accès spécial (PAS) – médicaments, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3\\_pasg3-fra.php#2](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php#2) (page consultée le 7 décembre 2012)
52. Ministère de la santé et des services sociaux. Annexe à la circulaire 2000-028 (01.01.40.08), [en ligne]. Disponible sur : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/\\$FILE/2000-028-Annexe.PDF](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/$FILE/2000-028-Annexe.PDF) (page consultée le 7 décembre 2012)
53. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/Pages/liste-medicaments.aspx> (page consultée le 7 décembre 2012)
54. Barthélémy I, Lebel D et Bussières JF. Drug Shortages in Health Care Institutions: Perspectives in early 2013. Article en attente de publication Pharmactuel, <http://www.pharmactuel.com> (page consultée le 7 décembre 2012)
55. Food and Drug Administration. A review of FDA's approach to medical product shortages, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm277755.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)

56. Ottino G, Lebel D et Bussières JF. Perspectives sur les causes des ruptures d'approvisionnement de médicament. Pharmactuel. 2012 ;45(3):207–12.
57. Les notes économiques. Comment éviter les ruptures d'approvisionnement, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.iedm.org/files/note0912\\_fr.pdf](http://www.iedm.org/files/note0912_fr.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
58. More drugs added to “short supply” list. National Post, 18 août 2011, [en ligne]. Disponible sur : <http://news.nationalpost.com/2011/08/18/more-drugs-added-to-%E2%80%98short-supply%E2%80%99-list/> (page consultée le 7 décembre 2012)
59. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Ruptures d'approvisionnement en médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cadth.ca/fr/products/environmental-scanning/environmental-scans/environmental-scans-18#4> (page consultée le 7 décembre 2012)
60. Skinner, Access Delayed, Access Denied 2012: Waiting for New Medicines in Canada. Institut Fraser, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fraserinstitute.org/uploadedFiles/fraser-ca/Content/research-news/research/publications/access-delayed-access-denied-2012.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)
61. Hospira. Mise à jour concernant la rupture de stock des produits suivants : Solution de rinçage héparinée USP, Héparine sodique dans du dextrose à 5% injectable. Saint-Laurent, Québec. Octobre 2010.
62. Ottino G., Lebel D., Bussières J-F. Perspective face aux ruptures d'approvisionnement de médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pharmactuel.com/sommaires%5C201203rqs.pdf> (page consultée le 7 décembre 2012)

63. Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Pénuries de médicaments au Canada, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.royalcollege.ca/portal/page/portal/rc/common/documents/advocacy/canada\\_drug\\_shortage\\_f.pdf](http://www.royalcollege.ca/portal/page/portal/rc/common/documents/advocacy/canada_drug_shortage_f.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
64. Santé Canada. Hospira. Cristallisation de Cytarabine injectable en flacon de 2g/20mL (100 mg/mL). Saint-Laurent, Québec, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/cytarabine\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/cytarabine_hpc-cps-fra.php) (page consultée le 7 décembre 2012)
65. Santé Canada. Genzyme. Dernières nouvelles concernant l'approvisionnement en CerezymeMD (imiglucérase). Mississauga, Ontario, [en ligne]. Disponible sur : [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/cerezyme\\_hpc-cps-fra.pdf](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/cerezyme_hpc-cps-fra.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
66. MacKay P. Is PHARMAC's sole supply tendering policy harming the health of New Zealanders? J N Z Med Assoc. 2005;118(1214):U1433, [en ligne]. Disponible sur : <http://journal.nzma.org.nz/journal/118-1214/1433/> (page consultée le 7 décembre 2012)
67. Bureau de la concurrence. Étude du secteur canadien des médicaments génériques, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bureaudelaconcurrence.gc.ca/eic/site/cb-bc.nsf/fra/02495.html> (page consultée le 7 décembre 2012)
68. Emily Jackson, « Drug shortages: single supplier for generic injectables at root of crisis in Canada », Toronto Star, 17 mars 2012.
69. Duffin J, Gregg R, Biagi J, Hammad N, Madarnas Y, Mates M. et coll. Generic drug shortages a concern. The Kingston Whig, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.thewhig.com/ArticleDisplay.aspx?e=2904289> (page consultée le 7 décembre 2012).



70. Santé Canada. Lettre à l'intention du rédacteur en chef concernant l'article. La pénurie de médicaments - Lettre adressée à l'honorable Leona Aglukkaq, ministre de la santé, gouvernement du Canada (Journal de Montréal - 1er avril 2012), [en ligne]. Disponible sur : [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/ftr-ati/2012/2012\\_50-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/ftr-ati/2012/2012_50-fra.php) (page consultée le 7 décembre 2012)
71. Hunnisett-Dritz-D. FDA recognition of first-world drug regulators as means of relieving U.S. drug shortages, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ashp.org/DocLibrary/AJHP/Relieving-US-Drug-Shortages.aspx> (page consultée le 7 décembre 2012)
72. Food and Drug Administration. Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations. Teva Pharmaceutical Industries 1/31/11, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm253437.htm> (page consultée le 7 décembre 2012)
73. Food and Drug Administration. Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations. Apotex Inc -6/25/09, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm170912.htm> (page consultée le 7 décembre 2012)
74. FDA. Food and Drug Administration. Sandoz warning letter, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm281843.htm>. (page consultée le 7 décembre 2012)
75. Sandoz. Lettre aux clients (15-16 Février 2012), [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sandoz.ca/site/fr/products/inventaire/customerletter/letter1.shtml?licensecode=catalogue> (page consultée le 7 décembre 2012)

76. Sandoz. Lettre aux clients (17 Février 2012), [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sandoz.ca/site/fr/products/inventaire/customerletter/letter2.shtml?licensecode=catalogue> (page consultée le 7 décembre 2012)
77. Santé Canada. Fiche d'information sur les pénuries de médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/annonce-annonce/shortage-rupture-fra.php> (page consultée le 7 décembre 2012)).
78. Vogel L. Online drug shortage registry « limited » in application. CMAJ 2012; 184(3) : E165-E166.
79. Pénuries de médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.penuriesdemedicaments.ca/drugshortages.asp?lang=fr> (page consultée le 7 décembre 2012).
80. Institute for Safe Medication Practices. Drug shortages: national survey reveals high level of frustration, low level of safety. ISMP Medication Safety Alert, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20100923.asp> (page consultée le 7 décembre 2012)
81. The Associated Press. AP Impact : hospital drug shortages deadly, costly, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ajc.com/health/ap-impact-hospital-drug-1187111.html> (page consultée le 7 décembre 2012)
82. Association médicale canadienne. Mémoire présenté par l'AMC au Comité permanent de la santé de la Chambre des communes, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.amc.ca/multimedia/CMA/Content/Images/Inside\\_cma/Submissions/2012/Health-DrugShortages\\_fr.pdf](http://www.amc.ca/multimedia/CMA/Content/Images/Inside_cma/Submissions/2012/Health-DrugShortages_fr.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
83. Eggertson L. Continuing drug shortages affect North American patients. CMAJ 2010;182(18):E811-E812.

84. Pénurie de médicaments: des patients à risque. Journal LaPresse, [en ligne]. Disponible sur : [http://www.lapresse.ca/actualites/quebec-canada/sante/201203/18/01-4506729-penurie-de-medicaments-des-patients-a-risque.php?utm\\_categorieinterne=traffidriviers&utm\\_contenuinterne=cyberpresse\\_B13b\\_s](http://www.lapresse.ca/actualites/quebec-canada/sante/201203/18/01-4506729-penurie-de-medicaments-des-patients-a-risque.php?utm_categorieinterne=traffidriviers&utm_contenuinterne=cyberpresse_B13b_s) (page consultée le 7 décembre 2012)
85. Moneyville. Drug shortages: single supplier for generic injectables at root of crisis in Canada, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.moneyville.ca/article/1148127--drug-shortages-single-supplier-for-generic-injectables-at-root-of-crisis-in-canada> (page consultée le 7 décembre 2012)
86. L'Outaouais, seule victime pour le moment. Journal LaPresse, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.lapresse.ca/le-droit/actualites/sante/201203/06/01-4502934-loutaouais-seule-victime-pour-le-moment.php> (page consultée le 7 décembre 2012)
87. Food and Drug Administration. Drug shortages. Silver Spring (MD), [en ligne]. Disponible sur : [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm) (page consultée le 7 décembre 2012)
88. Manual of policies and procedures: drug shortage management. Silver Spring (MD) : Drug and Food Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of New Drugs; 2006, [en ligne]. Disponible sur : [www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079936.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079936.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012)
89. Frequently asked questions about drug shortages. Silver Spring (MD) : Food and Drug Administration, [en ligne]. Disponible sur : [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm050796.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm050796.htm) (page consultée le 7 décembre 2012)

90. Drug shortages: national survey reveals high level of frustration, low level of safety. Med Saf Alerts 2010 septembre 23;15(19), [en ligne]. Disponible sur : [www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20100923.asp](http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20100923.asp) (page consultée le 7 décembre 2012)
91. FDA, US Hospital and Pharmacy Groups. Report Drug Shortages a Growing Problem, JAMA du 14 septembre 2011
92. The White House. Executive order 13588 : reducing prescription drug shortages, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2011/10/31/executive-order-reducing-prescription-drug-shortages> (page consultée le 7 décembre 2012)
93. Magaret Hamburd. Six month check-up : FDA's work on drug shortages, [en ligne]. Disponible sur : <http://blogs.fda.gov/fdavoce/index.php/2012/05/six-month-check-up-fdas-work-on-drug-shortages/> (page consultée le 7 décembre 2012)
94. Formulaire de déclaration de rupture de stocks à l'intention des laboratoires. Saint Denis (France) : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2008, [en ligne]. Disponible sur : [www.afssaps.fr/Infos-desecurite/Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-desmedicaments](http://www.afssaps.fr/Infos-desecurite/Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-desmedicaments) (page consultée le 7 décembre 2012)
95. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ruptures de stocks et arrêts de commercialisation des médicaments, [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments> (page consultée le 7 décembre 2012)
96. European public assessment reports. London (UK) : European Medicines Agency, [en ligne]. Disponible sur : [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl)

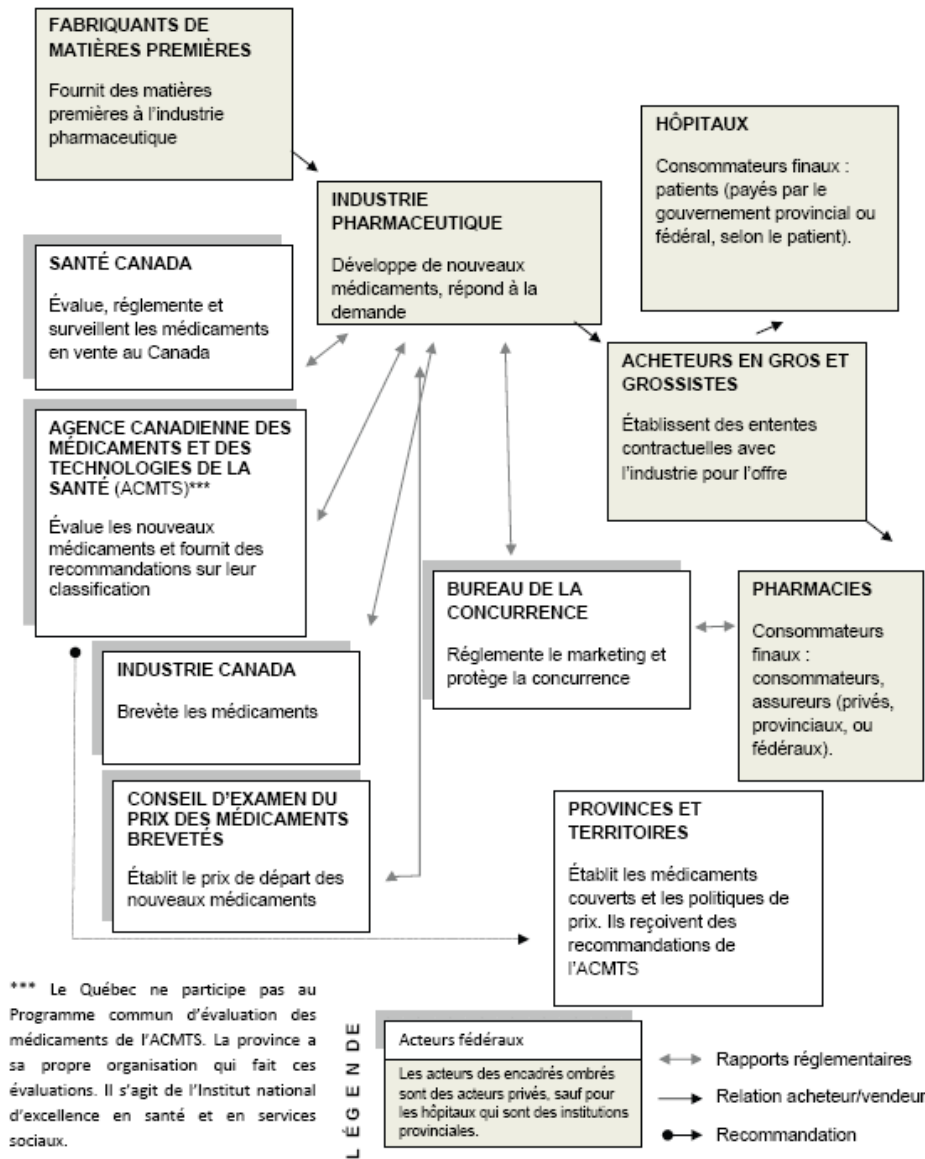
[=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](#) (page consultée le 7 décembre 2012)

97. Ministère des affaires sociales et de la santé. Éviter la pénurie de médicaments : Xavier Bertrand a réuni tous les acteurs, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/eviter-la-penurie-de-medicaments-xavier-bertrand-a-reuni-tous-les-acteurs.html> (page consultée le 7 décembre 2012)
98. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Communiqué de presse du 18 août 2011, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org/accueil/article/714/communiquede-presse-sfar-18-aout-2011> (page consultée le 7 décembre 2012)
99. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rencontre Afssaps – SFAR sur la gestion et l'accompagnement des difficultés d'approvisionnement en médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation – Communiqué, [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Rencontre-Afssaps-SFAR-sur-la-gestion-et-l-accompagnement-des-difficultés-d-approvisionnement-en-medicaments-utilises-en-anesthesie-et-en-reanimation-Communique> (page consultée le 7 décembre 2012)
100. Barthélémy I, Bussièrès JF, Lebel D, Gaudreault P, Prot-Labarthe S, Bourdon O. Drug shortages: what does France do better than Canada? Can J Hosp Pharm. 2012 Sep;65(5):406-7.
101. Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012, (J.O. 30 septembre 2012)
102. Celtipharm. Lutte contre les ruptures d'approvisionnement : le décret est paru, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.celtipharm.com/tabid/155/itemid/20361/Lutte-contre-les-ruptures-dapprovisionnement-le.aspx> (page consultée le 7 décembre 2012)
103. Benjamin BE, Fox ER. Posted versus actual drug shortages. Am J Health Syst Pharm. 2012 Aug 15;69(16):1364-5.

104. Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments. Évaluation des retombées des ruptures d'approvisionnement en 2012 au sein de cinq CHU québécois. Données préliminaires.

# Annexes

## Annexe 1 : Schéma de la Gestion et de l'offre de médicaments au Canada



(Source : Rapport du Comité Permanent de la Santé – Juin 2012)



## Annexe 2 : Recommandations des comités canadiens

Synthèse des recommandations	CPCC 2012	CRMCC 2012	OPQ 2012	CPhA 2010	SS 2012
Collaborer avec l’OMS et l’OCDE pour examiner les causes et solutions aux pénuries de Rx	SC				
Définir le rôle du système de la réserve nationale d’urgence lors de pénuries de Rx essentiels	SC				
Instaurer une réglementation assurant le contrôle de la chaîne d’approvisionnement			X	X	
Établir une vision nationale et un plan d’action en matière d’accès aux Rx essentiels			X		
Obliger par contrat pour les fournisseurs à préparer un plan de secours en cas pénuries de Rx	P, GA		X		X
Harmoniser les inspections et approbations des demandes de changement entre SC et la FDA			X		
Diminuer les délais lors de demande de changement à la monographie/production		X	X	X	
Prolonger l’exigence réglementaire d’avis de 30 à 180 jours pour tout abandon de Rx	SC		X		X
Approuver les décisions des fabricants concernant les retraits, arrêts de production ou fermeture			X		
Établir une liste de Rx critiques	ACMTS	X	X		X
Création de voies de passages accélérées pour les fabricants lorsque requis pour importation		X	X	X	
Poursuivre les discussions pour un programme d’accès spécial adapté aux besoins des établissements			X		X
Communiquer l’information relative aux alternatives de rechange en cas de pénuries de Rx	ACMTS	X		X	X
Établir un site web désigné pour la déclaration et documentation des ruptures/retraits					X
Obliger par contrat la déclaration des pénuries de Rx	P, GA	X			X
Revoir les règles de restrictions de prix et leur impact sur les pénuries de Rx	X	X		X	X
Adapter la réglementation et les programmes à la problématique de pénuries de Rx			X		
Désigner une entité ayant pour mandat de coordonner la gestion des ruptures de Rx			X		
Identifier des incitatifs à produire les médicaments en pénurie ou moins rentables			X		
Établir des contrats d’achats comportant des incitatifs/pénalités à l’approvisionnement continu			X	X	X
Établir des pratiques responsables en matière de gestion des stocks chez les fabricants			X	X	
Établir des pratiques responsables en matière de gestion des stocks chez les distributeurs			X	X	
Établir des pratiques responsables en matière de gestion des stocks chez les pharmaciens			X	X	
Exiger par contrat un inventaire minimal de Rx de 12 semaines chez les distributeurs					X
Procéder à l’attribution de contrats à au moins 2 fabricants pour les produits critiques à un seul prix					X
Exiger au moins deux sources d’approvisionnement en ingrédients actifs et sites de fabrication		X	X		X
Mettre en place un sous-comité clinique de vigilance et d’action					X
Mettre en place un mécanisme d’arrimage avec les fabricants					X
Établir par pratiques professionnelles un stockage accru et des aménagements conséquents					X
Retirer de la liste médicaments les fabricants qui refusent de participer aux achats groupés					X
Obliger le fabricant à fournir des données de préparations et stabilités en cas de pénurie de Rx					X

CPCC : Comité Permanent de la Chambre des Communes ; CRMCC : Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada ; OPQ : Ordre des Pharmaciens du Québec ; CPhA : Association des Pharmaciens du Canada ; SS : Sigmasanté ; SC : Santé Canada ; ACMTS : Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé ; GA : Groupes d’achats ; P : pharmaciens



# Annexe 3 : Poster - congrès RISQ+H 2012 – Montréal

## Ruptures d'approvisionnement de médicaments : illustration de la gestion des risques en établissement de santé

Isabelle Barthélémy<sup>1</sup>, Suzanne Atkinson<sup>1</sup>, Denis Lebel<sup>1</sup>, Roxane Therrien<sup>1</sup>, Maxime Thibault<sup>1</sup>, Christopher Marquis<sup>1</sup>, Christina Nguyen<sup>1</sup>, Jean-Marc Forest<sup>1</sup>, Caroline Morin<sup>1</sup>, Héliène Roy<sup>1</sup>, Ronald Bourgeois<sup>1</sup>, Jean-François Bussières<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), <sup>2</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

### INTRODUCTION

- Présence ruptures d'approvisionnement de médicaments depuis plusieurs années au Canada
- Avis de la FDA à Sandoz Canada en novembre 2011
- Communiqué de Sandoz Canada le 15 février 2012 et ralentissement marqué de la production et nombreuses ruptures d'approvisionnement appréhendées

### OBJECTIF

- Décrire la gestion des risques liée à ces ruptures en établissement de santé

### MÉTHODE

- Étude descriptive des outils et des actions mis en place afin de limiter l'impact clinique, pratique et économique des ruptures au Québec et au CHU Sainte-Justine
- La diffusion des outils et des actions a été réalisée grâce au comité des pharmaciens du groupe d'achat SigmaSanté

Description des produits

Nom du fabricant

Quantité moyenne de médicament consommée au CHUSJ par semaine

Évolution des pourcentages d'allocation par médicament établis par Sandoz au cours du temps

Quantité hebdomadaire de médicament allouée par le fabricant via le grossiste

Diagnostic selon le critère de stocks alloués; une allocation inférieure à 100% de la consommation est en rouge

Diagnostic selon le critère de durée de stockage; si le stockage est inférieur à 7 jours (rouge) ou 3 jours (jaune), la cellule est colorée et le nombre de jours de stock est indiqué

### RÉSULTATS

- Huit outils mis en place à l'échelle régionale (R) et locale (L) :
  - R — Consultation sur la forme et le fond des listes de produits en ruptures avérées ou envisagées et taux de production (Sandoz)
  - R — Mécanisme électronique de confirmation des quantités hebdomadaires allouées par le fabricant (Sandoz) et vendues via le grossiste (Mckesson)
  - R — Mise à jour d'une liste de distribution
  - R — Courriels et bulletins réguliers diffusés aux groupes d'achats québécois
  - R — Évolution au site [www.vendredipm.ca](http://www.vendredipm.ca) et [www.fridaypm.ca](http://www.fridaypm.ca) incluant ruptures anticipées, fiches d'information rédigées par le Centre d'information Médicale de Québec
  - R — Comité régional de crise
  - R/L — Comité local de crise
  - L — Intranet avec section dédiée incluant l'affichage des stocks résiduels en temps réel, les décisions par produits et la documentation pertinente
- Huit actions mises en place à l'échelle régionale (R) et locale (L) :
  - R — Arrimage avec autres groupes d'achats et parties prenantes
  - R — Modifications contractuelles lorsque possible
  - R — Révision des produits critiques à produire à 100%, révision des produits suspendus à reproduire
  - R — Arrimage avec Santé Canada pour faciliter l'émission d'avis de conformité et l'acceptation de demandes du programme d'accès spécial.
  - R — Établissement de standards de pratique pour les décisions (p.ex. règle des 7 jours (SigmaSanté) pour seuil critique d'inventaire)
  - R — Réunion quotidienne comité de crise du comité régional
  - L — Réunion hebdomadaire du comité de crise local au CHUSJ
  - L — Révision des pratiques, centralisation des préparations, information au CHUSJ
- Actions posées tenant compte des risques pour la clientèle et visant à les minimiser

Figure 1. Outils web : pages intranet (pharmacie CHU Sainte-Justine) et extranet ([www.vendredipm.ca](http://www.vendredipm.ca) / [www.fridaypm.ca](http://www.fridaypm.ca))

Exemple d'un médicament alloué par le fabricant Sandoz : Kétamine 50 mg/ml, fiole de 2 ml, 20 fioles allouées par semaine correspondant à 90% de la consommation du CHUSJ. Le nombre de jours de stock au CHUSJ est 34 jours. Conclusion : aucun diagnostic couleur indiqué, situation contrôlée

Figure 2. Exemple de rapport hebdomadaire remis aux membres du comité de crise au CHU Sainte-Justine (i.e. pharmaciens, médecins, infirmières, directeurs, gestionnaire de risque, avocat)

### DISCUSSION

- Limitation des impacts auprès des patients : réaction proactive des pharmaciens hospitaliers avec la mise en place d'outils et d'actions ciblées
- Limitation des impacts de cette crise : contribution significative leadership des pharmaciens du CHUSJ et des pharmaciens du comité Sigmasanté
- Mise en évidence la complexité de gestion afin de réduire les risques inhérents à une pénurie marquée de médicaments

### CONCLUSION

- Peu de données sur la hiérarchie des outils et des actions entreprises pour la prise en charge de nombreuses ruptures d'approvisionnement en établissement de santé
- La publication de résultats sur le sujet peut contribuer à la rédaction de plans d'urgence

Contact: [jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca](mailto:jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca)

# Annexe 4 : Poster - congrès de l'ESCP 2012 - Belgique



## Drug shortages and antimicrobial agents: a cross sectional France-Canada comparison and perspective

Isabelle Barthélémy<sup>1</sup>, Jean-François Bussières<sup>1,2</sup>, Olivier Bourdon<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department and Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>3</sup>Pharmacy Department, Robert Debr e Hospital, Paris, France, <sup>4</sup>Université Paris Descartes, Paris, France



### INTRODUCTION

- Increase of drug shortages in Canada in the last decade with an average of 500 products on shortage per year, for an average duration of 108 days
- No similar data available for France
- Antimicrobial agents shortages: complexity of treating infections with underlying reported hospital-acquired infections and increasing drug resistances to these agents

### OBJECTIVE

- To compare the current situation of drug shortages for antimicrobial agents in France and Canada

### METHOD

- Cross-sectional study
- Data extracted from 3 online databases: AFSSAPS and OCP Office Commercial Pharmaceutique in France and Vendredipm in Canada
- Measure of total number of antimicrobial agents (defined as a product for a specific common name, strength and format) on shortage on March 8<sup>th</sup>, 2012

### RESULTS

Table 1. Comparison of total number of antimicrobial agents on shortage in Canada and France on March 8<sup>th</sup>, 2012

CANADA				FRANCE			
Manufacturers	Drugs	Dosages	Sizes	Manufacturers	Drugs	Dosages	Sizes
Teva	Amoxicilline /ac.clavulanique	25 mg/ml, 50 mg/ml 875 /125 mg	Suspension (100 ml, 250 ml) Tablets	Sanofi Aventis	Colimycin	1 500 000 UI	Tablets
Pharmascience		900 mg, 600 mg, 300 mg	Powder for suspension (22.5 ml, 15 ml, 15 ml)	Alkopharm	Ethambutol	400 mg	Tablets
		40 mg/ml		Sanofi-Aventis	Fosfomicyn	4 g	Powder for injectable preparation
Teva	Azithromycin	20 mg/ml	Injectable solutions (15 ml)	MSD (merck sharp & dohne ag)	Gentallin	40 mg/ml, 160 mg/ml	Injectable solution (2 ml)
		250 mg	Tablets	MSD (merck sharp & dohne ag)	Netromicin	25 mg/ml, 100 mg/ml, 100 mg/ml	Injectable solutions
Sandoz		40 mg/ml	Injectable solution (15 ml)	Laboratoires Lafran	Quinin	224,75 mg & 449,50 mg	Tablets
		20 mg/ml		Panpharma	Streptomycin	1 g	Powder for injectable preparation
Sandoz	Cefprozil	50 mg/ml	Injectable solutions (75 ml, 100 ml)				
McKesson Logistics solutions	Chloromycetin	1 g	Powder for injectable preparation (120 ml)				
Sandoz	Clindamycin	150 mg	Powder for injectable preparation (120 ml)				
		125 mg/ml	Injectable solution (5 ml)				
Teva	Coxacillin	250 mg	Tablets				
		500 mg	Tablets				
Teva		400 mg/ml, 250 mg/ml	Injectable solutions (5 ml)				
AA Pharma	Erythromycin	250 mg, 250 mg, 500 mg, 333 mg	Capsules, Tablets				
Teva	Fluconazole	2 mg/ml	Solution injectable (100 ml)				
Pharmascience		150 mg	Tablets				
Hospira healthcare	Gentamicin	0.8 mg/ml	Injectable solution (100 ml)				
		10 mg/ml	Injectable solution (2 ml)				
McKesson Logistics solutions	Humatin	250 mg	Capsules				
Apotex	Levofloxacin	250 mg	Tablets				
Janssen		5 mg/ml	Bags (50 ml, 100 ml, 150 ml)				
Pfizer	Linezolid	600 mg	Tablets				
McKesson Logistics solutions	Mandelamin	500 mg	Tablets				
Albiol laboratoires	Norvir	80 mg/ml	Oral solution (240 ml)				
Teva	Nystatin	500 000 UI	Tablets				
	Penicillin V Potassium G sodique	60 mg/ml, 25 mg/ml	Injectable solutions				
Apotex	Quinin	300 mg	Capsules				
Valeant	Ribavirin	6 g	Powder for injectable preparation				
		400/80 mg					
Teva	Sulfamethoxazole /trimethoprim	800/160 mg 400/80 mg	Tablets				
		40 mg/ml	Solution injectable (30 ml)				
Sandoz	Tobramycin	10 mg/ml	Solution injectable (2 ml)				



Figure 1. Online databases

- 11 antimicrobial products and 7 common denominations reported to be on shortage in France involving 5 manufacturers
- 47 antimicrobial products and 20 common denominations reported to be on shortage in Canada involving 11 manufacturers
- There are numerous causes for drug shortages
- The significant discrepancy in the number of drug shortages between France and Canada is not explained by this cross-sectional study

### DISCUSSION

- We hypothesize that legally enforced mandatory reporting of potential or planned drug shortages in France might contribute to a lower number of drug shortages; however numerous factors should be explored (e.g. national and hospital contractual practices, number of different manufacturers per common denomination, etc.)

### CONCLUSION

- Significantly larger number of antimicrobial agents in drug shortages in Canada than in France in 2012
- A better understanding of the current situation of drug shortages in different countries is relevant to the actual Canadian crisis
- Further studies are required to explore the reasons for such discrepancy

Contact: jf.bussi eres@ssss.gouv.qc.ca

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

**BARTHÉLÉMY Isabelle**

**Les ruptures d'approvisionnement de médicaments en établissement de santé au Canada :  
exemple au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2013, 100p

**RESUME**

Les ruptures d'approvisionnement sont un problème que connaissent les professionnels de la santé. Ces ruptures peuvent intervenir à chacune des étapes clés du circuit du médicament. C'est un phénomène international et particulièrement important en Amérique du Nord où les autorités gouvernementales tentent de créer un cadre législatif basé sur une collaboration entre les industriels, le gouvernement et les professionnels de la santé.

Dans cet exposé, le phénomène des ruptures d'approvisionnement est décrit et expliqué au Canada et particulièrement au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine de Montréal faisant actuellement face à une crise de pénuries de médicaments sans précédent. La gestion de cette crise a nécessité la mobilisation d'énormément de ressources et a eu des conséquences administratives et cliniques. La priorité est de préserver à tout prix la sécurité des patients.

**MOTS CLES**

Rupture d'approvisionnement  
Pénurie  
Médicaments  
Établissement de santé  
Industrie pharmaceutique

**JURY**

M. LE BORGNE Marc, Professeur  
M BUSSIÈRES Jean-François, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
M. BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
M. SCHNEIDER Nicolas, Pharmacien

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 10 janvier 2013

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

25, rue Hénon 69004 Lyon