

LES RUPTURES DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS SHORTAGES

Par Jean-Pierre ORAND

(Manuscrit reçu le 8 octobre 2022 et accepté le 14 novembre 2022)

RÉSUMÉ

Les ruptures de médicaments peuvent avoir des conséquences graves et accroissent les problèmes de disponibilité de médicament vétérinaire. Ces ruptures touchent toutes les catégories de médicaments et ce dans toutes les espèces, même si les médicaments stériles (et notamment les vaccins) restent la forme pharmaceutique la plus touchée. Ainsi, environ 80 déclarations de shortage sont effectuées par an et une quinzaine sont jugées critiques, c'est-à-dire pouvant avoir un impact sur la santé animale. Les principales origines de ces ruptures sont des problèmes de production, d'approvisionnement en matière première ou de qualité, problèmes qui sont difficiles à prévoir et à éliminer totalement. Afin de gérer au mieux les conséquences de ruptures, l'ANMV et les professionnels du médicament ont mis en place une guide de bonnes pratiques pour la gestion des ruptures basé sur une bonne circulation de l'information dans un objectif d'anticipation. L'ANMV peut ainsi étudier les solutions alternatives et les mettre en œuvre lorsqu'elles existent. Le développement au niveau européen d'un groupe dédié à cette problématique facilite la recherche de solutions et une approche européenne harmonisée.

Mots-Clés : médicament vétérinaire, rupture

ABSTRACT

Veterinary drugs shortages can have serious consequences and increase veterinary drug availability problems. These shortages affect all categories of drugs and in all species, even if sterile products (and in particular vaccines) remain the most affected pharmaceutical form. Around 80 notifications of rupture are made per year and about fifteen are deemed critical, i.e. likely to have an impact on animal health. The main origins of these shortages are problem of production, raw material supply or quality problems... These problems are difficult to predict and eliminate completely. In order to better manage the consequences of shortages, the ANMV (the french national competent authority) and professionals have put in place a best practice guide for the management of shortages based on a good circulation of information with the aim of anticipation. The ANMV can thus study alternative solutions and implement them when they exist. The development at European level of a group dedicated to this problem facilitates the search for solutions and a harmonized European approach.

Keywords: veterinary medicinal product, veterinary drug, shortage

INTRODUCTION

Les médicaments vétérinaires jouent un rôle primordial dans le maintien de la santé et du bien-être animal. Ils contribuent ainsi à la santé publique tant humaine que vétérinaire par l'assurance de la production de denrées alimentaires saines et la prévention de maladies zoonotiques qui représentent désormais la majorité des maladies émergentes en santé humaine. Afin d'assurer ces rôles de traitement, de prévention ou de diagnostic, les médicaments vétérinaires doivent être d'une qualité irréprochable, sans danger et efficaces. Ils font ainsi

l'objet d'une réglementation très stricte les encadrant depuis leur conception jusqu'à leur administration. Ils sont notamment soumis à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) obligatoire avant de pouvoir être administré à l'animal. Des normes strictes de fabrication, de stockage, de distribution doivent être observées par des établissements pharmaceutiques eux-mêmes soumis à une autorisation administrative. L'AMM est délivrée après l'évaluation d'un dossier dont la partie qualité définit de façon précise les modalités de fabrication, la composition et les qualités des matières premières (y compris leur origine), des excipients et des articles de conditionnement.

Jean-Pierre ORAND, membre du CGAAER, 251 rue de Vaugirard 75732 PARIS CEDEX 15,
jean-pierre.orand@agriculture.gouv.fr



Les contrôles analytiques nécessaires sur l'ensemble des composants, sur les processus de fabrication et sur le produit fini sont spécifiquement définis.

Toutes modifications de composition, de processus, de fournisseurs de matières premières, d'établissement de fabrication, de contrôle analytique ou de libération des lots doivent obligatoirement faire l'objet du dépôt préalable d'une demande de variation auprès de l'autorité compétente ayant délivré l'AMM : l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) au sein de l'Anses en France et l'Agence européenne du médicament (EMA) pour les AMM centralisées.

Au regard de la complexité et la technicité requises pour la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, et considérant les contraintes de productions en flux tendus des industriels de nos jours, des ruptures de stock peuvent survenir d'origine et de fréquence diverses.

Ces problèmes de disponibilité peuvent avoir des conséquences graves en matière de santé animale et santé publique sur le terrain et mettent les vétérinaires en difficulté dans l'exercice de leur profession et de leurs responsabilités.

Cet article a pour objectif de faire l'étude des ruptures de médicament vétérinaire survenues entre janvier 2014 et août 2022, une analyse des origines de ces ruptures et de décrire les mécanismes de gestion mis en place par les autorités compétentes aux niveaux national et européen.

ANALYSE DES RUPTURES DE 2014 À 2022

Entre janvier 2014 et août 2022, l'ANMV a enregistré 582 déclarations de rupture avérée. Une rupture est avérée lorsqu'il n'y a plus de produit en stock dans l'ensemble du réseau de distribution ni chez le laboratoire exploitant.

Évolution dans le temps

Depuis 2015, le nombre de rupture annuel varie entre 60 et 80. On observe une légère tendance à la hausse pour dépasser les 80 ruptures par an ces deux dernières années.

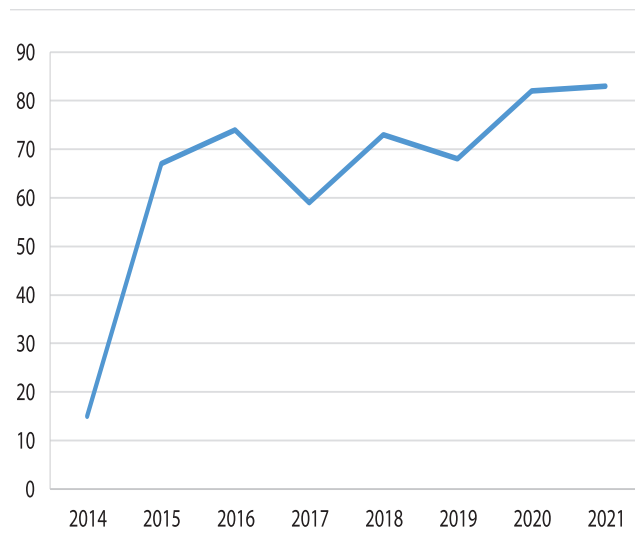


Figure 1 : Évolution du nombre de cas déclarés de ruptures avérées

Répartition par classe thérapeutique

Si on étudie la répartition des ruptures par classe thérapeutique, on observe que la majorité concerne les **vaccins** (32,4%) puis les **antibiotiques** (20,4%) alors que ces classes thérapeutiques représentent respectivement 24,4% et 9,4% des parts de marché (AIEMV 2020). On observe donc une surreprésentation des ruptures pour ces deux classes thérapeutiques.

En comparaison, on observe une sous-représentation pour les **antiparasitaires** (internes, externes et endectocides) qui, bien que représentant 31,1% de part de marché en France, ne font l'objet que de 12,4% des ruptures.

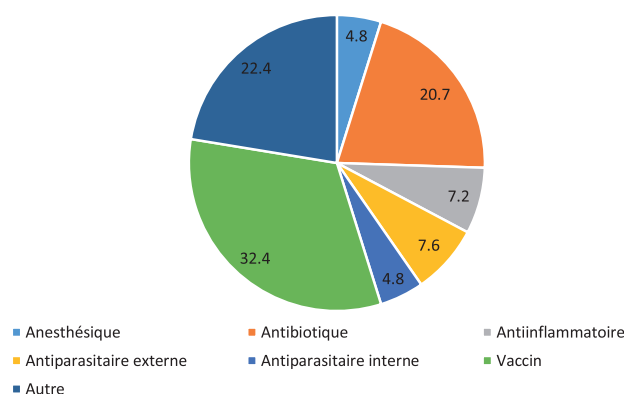


Figure 2 : Répartition par classe de médicament en % déclarés de ruptures avérées

Répartition par forme pharmaceutique

On observe que la grande majorité des ruptures sont des injectables, donc des formes stériles, dans plus de 55% des cas.

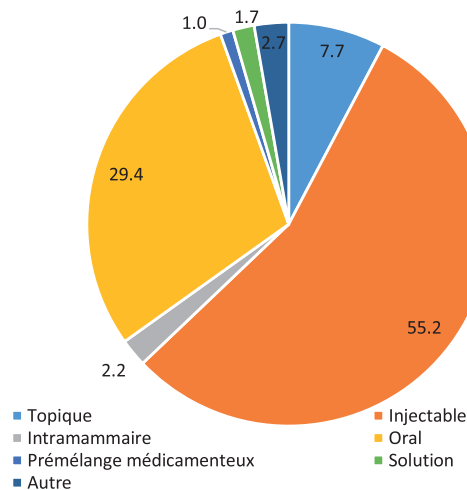


Figure 3 : Répartition par forme pharmaceutique en %

Répartition par espèce

La répartition par espèce est également riche en enseignement. Les **carnivores domestiques** arrivent en tête avec 42,4% des ruptures mais ils représentent en part de marché basé sur les chiffres

d'affaires 48,9% du marché français. Par contre, les **animaux de rente** toutes espèces confondues représentent 56,2% des ruptures pour une part du marché de 46,2% en chiffres d'affaires. Une comparaison avec la répartition basée sur les chiffres d'affaires est cependant biaisée. Nous ne disposons pas des parts de marché en unité de vente ce qui serait en l'occurrence plus représentatif quand on considère que les prix de vente des médicaments vétérinaires au consommateur pour les carnivores domestiques sont plus élevés que ceux des médicaments vétérinaires destinés aux animaux de rente.

Par ailleurs, pour calculer la répartition par espèce des ruptures, nous avons pris en compte qu'un médicament est destiné à plusieurs espèces. Ainsi, une rupture impacte plusieurs espèces selon les espèces de destination définies dans l'AMM.

De même, ces résultats seraient à apprécier au regard de la représentation du marché global par espèces : répartition des volumes d'unités de ventes tous médicaments confondus par espèces par an mais ces chiffres ne sont pas disponibles. Si on considère les chiffres d'affaires 2020, selon l'AIEMV, la répartition par espèces est de 51,5% pour les animaux de compagnie, 43,8% pour les animaux de rente et 4,7% pour les équins.

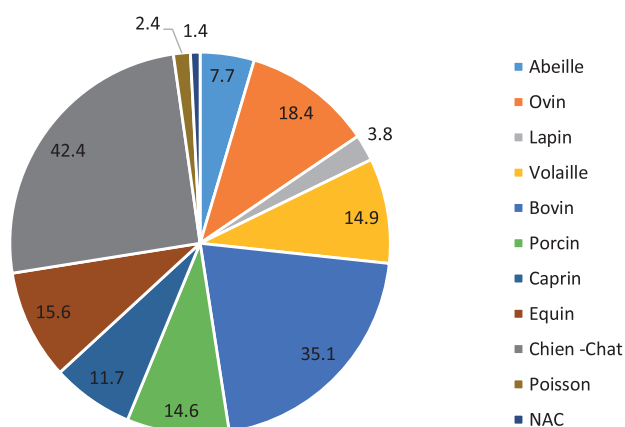


Figure 4 : Nombre de cas de ruptures avérées par espèce

Étude des origines des ruptures

Sur les 582 notifications, l'origine de la rupture a été identifiée et déclarée par l'industriel dans 382 cas. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ruptures.

Il convient avant tout de prendre conscience que la chaîne de production/distribution des médicaments vétérinaires est un secteur industriel de haute technicité devant respecter un cadre réglementaire très strict, formalisé dans des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou de distribution (BPD) qui sont d'application obligatoire.

Comme tout secteur industriel, les laboratoires pharmaceutiques sont par ailleurs soumis à des obligations de rentabilité économique qui leur imposent de limiter au maximum les pertes économiques ou l'immobilisation financière notamment en matière de stockage.

On observe ainsi des flux de plus en plus tendus, avec des planifications de fabrication très strictes. Ainsi, le moindre incident survenant lors de la fabrication d'un lot et empêchant au

final la libération du lot, peut avoir de graves conséquences sur les stocks et la disponibilité lorsqu'il n'est pas possible de reprogrammer immédiatement une production.

La durée d'une rupture peut être très variable selon l'origine ; certaines ne durent que quelques semaines alors que d'autres peuvent durer plus d'un an.

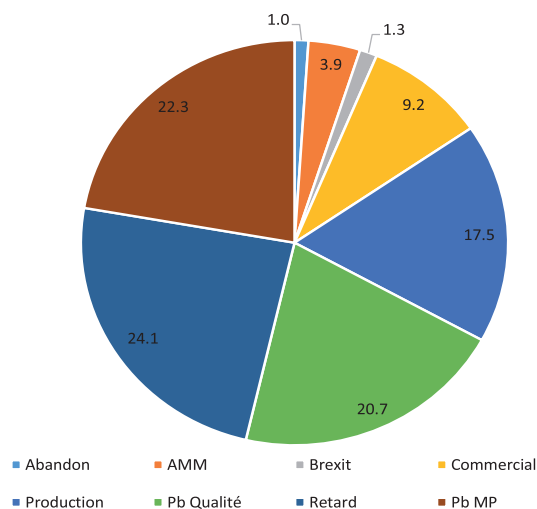


Figure 5 : Répartition des origines des ruptures avérées en % sur 382 cas

La première cause de rupture est le retard

Ils peuvent survenir à toutes les étapes de la production (24,1% des cas) :

- retard d'un fournisseur de matières premières, d'excipient ou d'articles de conditionnement ;
- retard de fabrication en lien avec une planification tendue : les chaînes de production sont rarement dédiées à un seul médicament et donc il convient de prévoir et respecter une planification exigeant des opérations de nettoyage/désinfection entre deux productions ou alors une dépriorisation d'une production par rapport à une autre au dernier moment ;
- retard de production durant la période du COVID du fait des impacts de la crise sanitaire sur l'absentéisme du personnel ou problème d'approvisionnement de certains matériels tels que les filtres nécessaires à la stérilisation filtrante ;
- retard dû, en cascade, à des sous-traitants en amont ...

Les problèmes d'approvisionnement en matières premières (22,3%)

La majorité, pour ne pas dire la quasi-totalité, des fournisseurs de principe actif pharmacologique sont aujourd'hui localisés en Chine et en Inde.

Pour utiliser un principe actif dans la production de médicament vétérinaire, son fabricant doit obtenir un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP : *certificate of suitability of European Pharmacopoea*) attestant du respect des conditions de fabrication et assurant la qualité de la substance active.

Les principaux problèmes sont souvent d'ordre technique sur la chaîne de production, la suspension ou le retrait du CEP suite à une inspection diligentée par une autorité compétente ou par la Pharmacopée européenne. Parfois également, l'usage de la matière

première est priorisé pour la fabrication de médicaments à usage humain, ou des restrictions à l'exportation peuvent survenir, comme cela a pu être observé avec l'Inde lors de la crise COVID.

En cas de problème avec un fournisseur de matières premières, il est parfois compliqué de trouver un remplaçant et dans tous les cas, il convient que cet autre fournisseur soit déclaré dans le dossier d'AMM pour pouvoir y avoir recours. Le cas échéant, il est nécessaire de demander au préalable une modification de l'AMM auprès de l'autorité compétente (ANMV ou EMA) afin d'inscrire un nouveau fournisseur de matières premières dans les annexes de la décision d'AMM.

Afin de prévenir ce genre de problèmes, l'ANMV recommande aux titulaires d'AMM de prévoir plusieurs fournisseurs de matières premières dans le dossier d'AMM lorsque cela est possible, et de réaliser régulièrement des audits de ceux-ci afin de s'assurer de leur niveau de qualité en respect des bonnes pratiques de fabrication. Ceci est effectivement une obligation des BPF pour les fabricants de médicaments vétérinaires.

Dans certains cas, des problèmes de qualité sont constatés à la réception de lots de matière première et entraînent leur refus. Le temps de commander un nouveau lot aux normes peut engendrer des retards en production.

Dans le cas de la production des vaccins, les problèmes peuvent venir de la fabrication des antigènes.

Problème de qualité

La fabrication d'un lot de médicament vétérinaire impose un contrôle qualité constant :

- sur tous les composants entrant dans la fabrication du médicament (article de conditionnement secondaire inclus) ;
- lors du processus de fabrication du lot ;
- sur le produit fini pour effectuer la libération de lot ;
- durant toute la vie du lot lors de la commercialisation (étude de stabilité attestant du maintien de la qualité et efficacité du lot jusqu'à sa date de préemption).

Tous ces contrôles sont définis dans le dossier d'AMM (méthodes et résultats attendus). La moindre non-conformité entraîne le retrait du lot et sa destruction si l'écart ne peut être corrigé. Ainsi, tous les incidents survenus au cours du procédé de fabrication (problème de stérilité, contamination...) peuvent entraîner la perte du lot et se traduire sur le marché par une rupture.

Problème de production

Sous cette catégorie, qui est à l'origine de 17,5% des ruptures, est regroupé l'ensemble des problèmes survenus sur un site de production ou sur une chaîne de fabrication ; problème généralement d'origine matérielle entraînant l'impossibilité de fabriquer un lot.

Il peut également s'agir de l'abandon ou la fermeture d'un site de fabrication nécessitant le transfert dans un autre site de production. Si cela n'a pas été anticipé correctement, il peut y avoir un impact sur le calendrier de la production.

Comme pour les changements de fournisseurs de matières premières, le transfert dans un autre site de production demande au préalable une modification de l'AMM accompagnée d'un

dossier technique attestant que toutes les validations nécessaires ont été réalisées avec succès pour assurer la qualité des médicaments produits dans le nouveau site.

Problème de commercialisation : 9,2%

Selon le nombre de médicaments « similaires » concurrents autorisés sur le marché une perturbation sur un médicament peut avoir des impacts directs sur les autres. Il peut s'agir de médicament générique mais aussi d'autres spécialités ayant le même principe actif pour la même ou une autre espèce. En cas de rupture, le vétérinaire peut alors avoir recours par le biais de la cascade (Art. L5143-4 du code de la santé publique) aux autres médicaments « similaires » et ainsi entraîner en cascade des ruptures sur ces autres médicaments si les stocks ne sont pas assez importants pour absorber l'augmentation de la demande sur le marché.

Certaines politiques commerciales notamment dans les sociétés multinationales peuvent entraîner l'arrêt de la commercialisation d'une spécialité en France pour des raisons économiques de non-rentabilité ou des réorientations de stratégies de vente.

Enfin, dans certains cas, il s'agit d'une augmentation non prévue de la demande d'un médicament : pour des raisons sanitaires lors de l'apparition d'un foyer d'une maladie (essentiellement des vaccins dans ce cas).

Problème de décision administrative

Dans 3,9 % des cas, la rupture est un problème lié à l'AMM : lorsque, par exemple, une demande indispensable de modification n'a pas été déposée suffisamment en avance ou que l'instruction a fait apparaître le besoin non anticipé de fournir des données complémentaires ou encore lorsque l'AMM fait l'objet d'une suspension pour des raisons sanitaires ou administratives.

Dans certains cas (1%), les titulaires abandonnent purement et simplement l'exploitation d'une AMM pour diverses raisons et ne commercialisent plus le médicament. Généralement, ce sont des médicaments ayant une faible part de marché.

Ruptures liées au BREXIT

Ces deux dernières années des ruptures sur le terrain ont été constatées en raison du BREXIT (1,3%). En effet, suite à la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne, ce dernier est désormais considéré comme un pays tiers. Or, selon le droit communautaire, un certain nombre d'activités liées à la fabrication, comme le contrôle ou l'exploitation de médicament vétérinaire, doit être localisé sur le territoire de l'Union européenne : on peut ainsi citer les contrôles qualité, la libération des lots, les responsabilités d'exploitation du médicament par le titulaire et la pharmacovigilance.

Certaines de ces opérations ont pu être anticipées et réalisées avant la date d'entrée en vigueur effective du BREXIT ; d'autres, plus complexes, telles que les contrôles sur les vaccins demandaient le transfert sur le territoire européen de stations expérimentales ce qui nécessitait un certain investissement puis des modifications d'AMM dans tous les cas. Un certain retard a parfois été pris et a causé des ruptures malgré la tolérance et la gestion pragmatique des autorités compétentes.

Dans certains cas, les titulaires d'AMM ont fait le choix de ne

pas entreprendre les démarches nécessaires ce qui a conduit à la suspension des AMM avec parfois des répercussions sur le marché et la disponibilité des autres médicaments similaires.

Analyse des ruptures critiques

Parmi les 582 cas de rupture notifiés seulement 100 ont été classés comme « critique » c'est-à-dire susceptibles d'induire un risque pour la santé et le bien-être des animaux, voire indirectement pour la santé humaine.

Si la répartition par espèce est globalement la même on note une différence quant à l'évolution dans le temps et à la répartition par forme pharmaceutique.

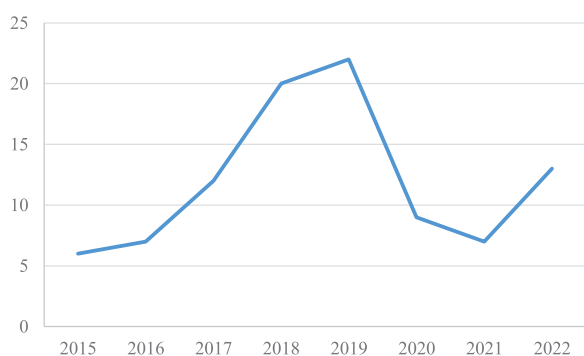


Figure 6 : Évolution annuelle du nombre de ruptures critiques

Les vaccins représentent 53% des cas, les antiparasitaires 9% et les antibiotiques 5%. Cette proportion plus importante pour les vaccins s'explique notamment par le fait qu'il existe rarement de médicament alternatif à un vaccin. Les génériques n'existent pas en produits immunologiques et la moindre rupture peut s'avérer rapidement critique car elle a un impact direct sur la santé animale.

Si on étudie les formes pharmaceutiques concernées, on constate une prédominance très nette des formes injectables (75%) qui peut s'expliquer par le fait que les ruptures des antiparasitaires externes notamment sont rarement critiques donc les formes topiques sont moins présentées en proportion alors que les formes stériles (vaccin, antibiotique, anesthésique...) sont plus souvent des médicaments d'importance vitale.

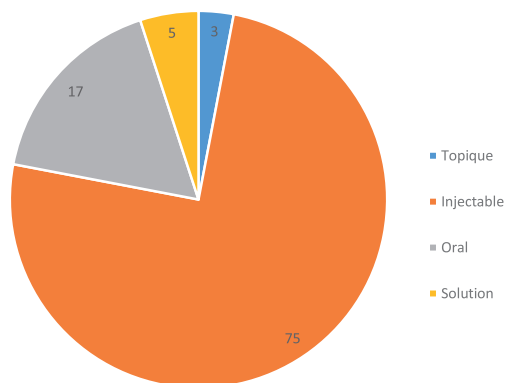


Figure 7 : Répartition des cas critiques par forme pharmaceutique en %

GESTION DES RUPTURES

Au niveau national

Afin de faire face à ces ruptures et répondre au mieux aux demandes des vétérinaires praticiens, plusieurs actions ont été mises en œuvre par l'ANMV en France. Devant le nombre croissant de déclarations de ruptures un groupe de travail a été mis en place en octobre 2017 avec des représentants de l'ensemble des acteurs impliqués à savoir : les vétérinaires, la distribution en gros et l'industrie pharmaceutique. Ces travaux ont permis la rédaction d'un guide de bonnes pratiques pour la gestion des ruptures qui a été validé et publié en novembre 2018.

Ce guide définit le rôle et les actions de chaque professionnel dans une optique d'assurer la meilleure gestion possible des stocks résiduels en situation de pénurie et, lorsqu'elle est avérée critique, la bonne circulation de l'information à tous les niveaux. L'ANMV, ainsi informée en amont, peut réaliser une analyse de la situation et rechercher autant que possible des solutions alternatives avant une rupture effective sur le terrain lorsque celle-ci a été évaluée comme critique.

Une rupture est considérée comme avérée lorsqu'il n'y a plus de produit en stock dans l'ensemble du réseau de distribution en France ni chez le laboratoire exploitant l'AMM. Une rupture est évaluée comme critique lorsqu'elle est susceptible d'induire un risque pour la santé humaine ou la santé et le bien-être des animaux.

Lorsqu'une rupture est pressentie par un laboratoire ou avérée, chaque acteur professionnel est en mesure de remplir une déclaration de rupture et la transmettre à l'ANMV pour évaluation. Le formulaire mis en place par l'ANMV (disponible sur son site internet, cf bibliographie) permet de recueillir un certain nombre d'informations indispensables à leur gestion.

Ainsi, les données couvrent :

- Les caractéristiques du médicament concerné : nom, n° AMM, substance active, espèces concernées, indications thérapeutiques... ;
 - Les informations sur la rupture : date du début de la rupture, origine, date prévisionnelle de la fin de rupture ;
 - une analyse de risque et d'impact sur la santé animale, sur la filière concernée (d'un point de vue économique), à partir notamment des données commerciales telles que la part de marché que représentent les produits dans les différentes espèces ;
 - des propositions quant à des alternatives éventuelles selon les stocks du même médicament disponibles dans d'autres États membres par exemple ou selon l'identification des médicaments concurrents sur le marché ;
 - tout élément pertinent à connaître ;
 - la politique de communication envisagée par le titulaire.
- Sur la base de ces éléments l'ANMV qualifie la rupture : avérée ou critique et, dans le cas de rupture critique, elle étudie les pistes possibles pour pallier le manque sur le terrain.

Solutions envisageables en cas de ruptures critiques

Lorsque la rupture est classée critique, cela peut entraîner des conséquences sanitaires. L'ANMV cherche alors une solution

alternative par tous les moyens.
Diverses possibilités sont envisageables.

Importation de médicaments équivalents en provenance d'autres États membres

Lorsque le médicament en rupture a été autorisé selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée, il est également autorisé dans d'autres États membres avec des étiquetages en langue étrangère. L'ANMV peut alors délivrer une autorisation temporaire d'utilisation (Art L. 5141-10 du code de la santé publique) pour ces médicaments ayant une AMM étrangère avec des aménagements possibles quant au ré-étiquetage ou à la fourniture de notice en français.

Lorsque le médicament dispose d'une AMM centralisée (délivrée par la Commission européenne et valable dans tous les États membres), mais que le stock avec un étiquetage en langue française n'est plus disponible, le titulaire peut alors commercialiser en France des médicaments avec un étiquetage en langue étrangère après demande d'une autorisation de distribution parallèle instruite par l'agence européenne du médicament l'EMA (voir bibliographie). L'ANMV précise alors les conditions d'information requises.

S'il n'existe pas de médicaments identiques en stock dans les autres États membres, l'ANMV étudie alors les alternatives possibles que le vétérinaire pourrait prescrire par le biais de la cascade (Art L. 5143-4 du code de la santé publique). Les vétérinaires peuvent utiliser en premier lieu les médicaments autorisés en France contenant la même substance active. La rupture devient critique lorsque toutes les possibilités disponibles en France sont épuisées. Dans ce cas, l'ANMV envisage l'importation de médicaments similaires (génériques ou contenant la même substance active) en provenance d'autres États membres à la demande de vétérinaires (Art R. 5141-123 du code de la santé publique). Un laboratoire ou un distributeur en gros peut demander une autorisation temporaire d'utilisation pour mettre à disposition sur le marché français cette alternative évitant ainsi à chaque vétérinaire de déposer une demande d'importation individuelle pour usage thérapeutique.

Autorisation de commercialisation de médicaments dérogeant à la globalité des spécifications du dossier d'AMM

Comme évoqué précédemment dans les origines possibles d'une rupture, les défauts de qualité peuvent être à l'origine de l'impossibilité pour le titulaire de délivrer le certificat de libération de lot nécessaire à la commercialisation.

Dans ce cas, l'ANMV peut effectuer une expertise du défaut qualité et de l'écart présent par rapport aux spécifications requises. L'agence peut alors autoriser une **libération exceptionnelle d'un lot** si elle estime que le lot ne présente pas de risque sanitaire en regard de la criticité de la rupture c'est-à-dire en regard du risque sanitaire engendré par l'absence du médicament sur le terrain.

Il peut également s'agir dans certains cas, comme pour les vaccins notamment, d'une demande de **prolongation de la date de péremption** sur la base d'analyses complémentaires démontrant le maintien de l'efficacité du médicament (dosage du

principe actif ou du taux d'antigène).

De même, après une analyse bénéfice/risque des **dérogations** peuvent être accordées à l'obligation de la **fourniture d'un CEP** pour une matière première lorsque par exemple le fournisseur est unique au monde et le manque de fabrication des médicaments concernés serait fortement préjudiciable. Des plans d'actions sont alors mis en place avec les titulaires, tels que le renforcement des contrôles qualité, avant la mise en production de la matière première afin de pallier les anomalies observées.

Communication

L'important, mis en avant dans le guide de bonnes pratiques, réside dans une bonne communication et une circulation fluide de l'information. Il est indispensable que l'ANMV soit prévenue par les titulaires d'AMM le plus en amont possible des ruptures à venir afin d'étudier les solutions possibles et leur mise en œuvre avant une rupture effective sur le terrain.

Dans le cas des ruptures jugées critiques, l'ANMV publie sur son site internet (voir bibliographie) une fiche d'informations à destination principalement des vétérinaires pour les informer au mieux de la situation et leur présenter les alternatives identifiées lorsqu'elles existent. Ces fiches sont mises à jour régulièrement en tant que de besoin jusqu'à ce que la rupture soit terminée.

Seules les ruptures critiques font l'objet de publication de fiches afin de ne pas aggraver la situation dans le cas des autres ruptures. Une publication systématique de toutes les déclarations de rupture réalisées par les industriels, les distributeurs en gros ou les vétérinaires praticiens risquerait d'induire des phénomènes de sur-stockage qui ne ferait qu'aggraver la situation. C'est pourquoi, malgré la demande de la profession vétérinaire, l'ANMV ne publie pas ces informations.

Démarche au niveau européen

Au niveau de l'Espace économique européen (EEE : UE plus Norvège, Islande et Lichtenstein), l'ensemble des autorités compétentes en matière de médicament tant à usage humain que vétérinaire, a constitué avec l'EMA un réseau des chefs d'agences : HMA (*Heads of Medicine Agencies*, voir bibliographie). Certains États membres disposent d'une seule agence en charge des deux catégories de médicaments (comme l'EMA), d'autres, comme la France, disposent de deux agences séparées : l'une en charge du médicament à usage humain (ANSM) et l'autre en charge du médicament vétérinaire (ANMV). Ce réseau a pour but de réfléchir et de coordonner l'action des autorités compétentes en matière de gouvernance et de police sanitaire des médicaments. Plusieurs groupes de travail sont en place pour réfléchir et coordonner les actions au sein de l'Union européenne.

Un groupe spécifique est dédié à la réflexion sur la disponibilité des médicaments et notamment les problèmes de rupture. Ce groupe existe depuis de nombreuses années mais son activité a été mis en exergue lors de la crise COVID qui a engendré, dans le secteur humain, un certain nombre de ruptures et pénuries notamment dans les médicaments d'urgence hospitalière suite à la recrudescence des hospitalisations en soins intensifs des malades du COVID. Rapidement il a été mis en évidence que seule une

action coordonnée permettrait une bonne gestion au niveau européen surtout pour les pays ne disposant pas d'infrastructure ni de moyen très développé.

A la suite de la crise COVID, la Commission européenne, dans le cadre de sa stratégie d'accès au médicament pour tous (voir bibliographie) et pour tirer les conséquences de la crise COVID, a adopté un paquet de textes réglementaires étendant entre autres le champ de compétence de l'EMA à la gestion centralisée des ruptures de médicaments. Il est à regretter que le champ de ces textes ne concerne que les médicaments à usage humain et ne suive pas une approche « Une seule santé » intégrant le médicament vétérinaire d'autant que l'EMA est en charge des deux catégories de médicaments. Toutefois, cela permettra la mise en place d'outils et de procédures qui, en cas de nécessité, pourraient être adaptés rapidement pour gérer une crise en santé animale.

Le groupe de travail a entrepris des réflexions avec l'industrie lors d'ateliers et l'issue de ces travaux a donné lieu à la publication d'un guide pour les titulaires d'AMM sur la détection et la notification des ruptures (voir bibliographie) et un autre à destination des agences sur la communication auprès du public et des professionnels (voir bibliographie).

Ces guides permettent d'avoir une approche harmonisée au sein de l'Union européenne pour la gestion des ruptures et éviter qu'une communication précoce non harmonisée d'une rupture dans un pays n'entraîne en cascade des conséquences dans les autres États membres de façon déraisonnée. De plus, le groupe de travail a mis en place un réseau de correspondants/points de contact de chaque agence (SPOC : *Medicine shortage single point of contact* – voir bibliographie) afin de partager et d'obtenir rapidement des informations sur la situation d'une rupture dans le pays concerné.

Apport du Règlement (UE) 2019/6 relatif au médicament vétérinaire

Le 28 janvier 2022 est entré en application le nouveau règlement relatif au médicament vétérinaire.

Même si ce règlement n'impose pas aux titulaires d'AMM des obligations aussi strictes que pour le médicament à usage humain pour la gestion des ruptures, plusieurs points sont intéressants.

Tout d'abord, le règlement instaure la mise en place d'une base de données des médicaments vétérinaires (UPD : *Union Product Database* – voir bibliographie) qui compile des informa-

tions relatives à l'ensemble des médicaments vétérinaires autorisés dans chaque État membre quelle que soit la procédure d'autorisation (procédure centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou nationale). Pour chaque médicament, un certain nombre d'informations est enregistré et notamment si le médicament est disponible sur le marché. Grâce à cette base de données il est désormais possible d'identifier des médicaments similaires existants dans les autres États membres sans avoir à consulter chaque pays.

Par ailleurs, l'article 58 du règlement définit les responsabilités du titulaire d'AMM. Le point 2 impose notamment au titulaire une obligation d'assurer un « *approvisionnement approprié et continu* ». Les points 6 et 11 obligent le titulaire à fournir à l'autorité compétente des données relatives à la commercialisation du médicament, informations qui sont utiles dans le cadre de l'évaluation de l'impact d'une rupture.

Le point 2 de l'article 101 impose le même genre d'obligation aux distributeurs en gros.

CONCLUSION

Les ruptures de médicaments peuvent avoir des conséquences graves et accroissent les problèmes de disponibilité de médicament vétérinaire qui pénalisent les vétérinaires dans l'exercice de leur profession.

Ces ruptures touchent toutes les catégories de médicaments et ce, dans toutes les espèces, même si les médicaments stériles (et notamment les vaccins) restent la forme pharmaceutique la plus touchée. Ainsi, environ 80 déclarations de rupture sont effectuées par an et une quinzaine sont jugées critiques, c'est-à-dire pouvant avoir un impact sur la santé animale ou humaine.

Les principales origines de ces ruptures sont des problèmes de production, d'approvisionnement en matière première ou de qualité, problèmes qui sont difficiles à prévoir et à éliminer totalement. Afin de gérer au mieux les conséquences de ruptures, l'ANMV et les professionnels de la chaîne du médicament ont mis en place une guide de bonnes pratiques pour la gestion des ruptures basé sur une bonne gestion et bonne circulation de l'information dans un objectif d'anticipation.

L'ANMV peut ainsi étudier les solutions alternatives et les mettre en œuvre lorsqu'elles existent. Le développement au niveau européen d'un réseau des chefs d'agence et d'un groupe dédié à cette problématique facilite la recherche de solutions et une approche européenne harmonisée pour les ruptures dépassant le cadre purement national.

BIBLIOGRAPHIE

- AIEMV, Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire, chiffres clés du marché 2020 des médicaments vétérinaires en France. Disponible à : https://www.simv.org/sites/default/files/marche_2020_france_chiffres_aiemv_publics_-_annuel_2020.pdf (consulté le 07.10.2022)

- ANMV, Agence Nationale du

Médicament Vétérinaire, formulaire de déclaration de rupture. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/content/d%C3%A9clarer-une-rupture-d%E2%80%99a-provisionnement-du-march%C3%A9-d%E2%80%99un-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire> (consulté le 07.10.2022).

- ANMV, Agence Nationale du

Médicament Vétérinaire, fiche d'informations sur les ruptures critiques. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/content/surveillance-du-march%C3%A9-nos-dossiers> (consulté le 07.10.2022).

- Commission européenne, Stratégie pharmaceutique pour l'Europe. Disponible à : <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical>



strategy-europe_en (consulté le 07.10.2022).

- EMA, Agence européenne du médicament, information sur la distribution parallèle. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/parallel-distribution> (consulté le 07.10.2022).

- EMA, Agence européenne du médicament, UPD : Union Products Database. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/veterinary-medicines-regulatio>

n/union-product-database (consulté le 07.10.2022).

- HMA, Heads of Medicine Agencies, site du réseau des chefs d'agences. Disponible à <https://www.hma.eu/> (consulté le 07.10.2022).

- HMA, Heads of Medicine Agencies, site du réseau des chefs d'agences. Guide pour les titulaires d'AMM sur la détection et la notification des ruptures de médicaments. Disponible à : <https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/H>

MA_joint/00-_About_HMA/03-Working_Groups/TF_Availability/2019_07_TF_AAM_Guidance_for_MAHs_detection_and_notification_of_shortages.pdf (consulté le 07.10.2022).

- HMA, Heads of Medicine Agencies, SPOC Medicines Shortages Single Point of Contact Working Party. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/medicines-shortages-single-point-contact-spoc-working-party> (consulté le 07.10.2022).

