Thibaut Desquemack
Digitally signed by Thibaut Desquemack
DN: dc=com, dc=accord-healthcare, dc=unity, ou=EMEA, ou=FR, ou=LIL, ou=Users, cn=Thibaut Desquemack, email=thibaut.desquemack@accord-healthcare.com
Date: 2023.02.13 16:26:53 +01'00'

METHOTREXATE ACCORD 100mg/ml
METHOTREXATE ACCORD 25mg/ml

Plan de gestion des pénuries

Version 1 :Février 2023
Valide jusque Février 2024

Suivi des modifications	Validité
Version 1 : création du document	Février 2024

45 rue du Faubourg de Roubaix • 59000 Lille, France
Tél. : +33 (0)3 20 40 17 70 • Fax : +33 (0)3 59 62 02 83
SAS au capital de 37 000 euros • RCS Lille • SIRET 508 845 211 00020 • APE 8211Z
N° TVA intracommunautaire FR 85508 845 211

SOMMAIRE

1 INFORMATIONS GENERALES 3
1.1 Dénomination produit 3
1.2 Exploitant: 3
1.3 Indications thérapeutiques 3
1.3.1 Méthotrexate Accord 100mg/ml 3
1.3.2 Méthotrexate Accord 25mg/ml 3
1.4 Impact patient en cas de rupture 3
1.4.1 Mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme : 4
1.4.2 Canaux de distribution en France et parts de marché 4
1.4.3 Alternatives thérapeutiques 4
2 Appréciation DU RISQUE DE RUPTURE ET ELEMENTS MINIMISATION DU RISQUE 4
2.1 Fournisseurs critiques 4
2.1.1 Fournisseurs de substance active 4
2.1.2 Site de conditionnement primaire actif 4
2.1.3 Sites de conditionnement secondaire actifs 5
2.1.4 Sites de contrôle qualité 5
2.1.5 Sites de certification 5
2.2 Risques pouvant conduire à une rupture d'approvisionnement 6
3 Eléments de réduction du risque 6
3.1 Conclusion 7
4 MESURES DE GESTION ENVISAGEES EN CAS DE RSQUE DE RUPTURE OU DE RUPTURE 7
5 Historique des rupture sur les 2 dernièeres années 7

1 INFORMATIONS GENERALES

1.1 Dénomination produit

METHOTREXATE ACCORD 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

34009 550 004 3 3 flacon(s) en verre de 10 ml

34009 550 004 3 3 flacon(s) en verre de 50 ml

METHOTREXATE ACCORD 25 mg/ml, solution injectable

34009 274 860 7 4 flacon(s) en verre de 2 ml

DCI: Methotrexate
Cde ATC : L01BA01

1.2 Exploitant:

Accord HEALTHCARE FRANCE SAS
45 rue du Faubourg de Roubaix
59000 LILLE

1.3 Indications thérapeutiques

1.3.1 Méthotrexate Accord 100mg/ml

Leucémie lymphoblastique aiguë, lymphomes non hodgkiniens, sarcome ostéogénique, comme adjuvant et dans le cancer du sein avancé, cancer de la tête et du cou métastatique ou récurrent, choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires, cancer avancé de la vessie.

1.3.2 Méthotrexate Accord 25mg/ml

Leucémie lymphoblastique aiguë, prophylaxie de la leucémie méningée, lymphomes non hodgkiniens, sarcome ostéogénique, comme adjuvant et dans le cancer du sein avancé, cancer de la tête et du cou métastatique ou récurrent, choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires, cancer avancé de la vessie.

Usage hors AMM documenté ou autorisation d'accès précoce : Les spécialités de méthotrexate accord 100mg/ml et 25mg ml font l'objet d'un protocole d'usage compassionnel ou le méthotrexate est utilisé dans le traitement des grossesses extra-utérines

1.4 Impact patient en cas de rupture

1.4.1 *Mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme :*

Le Methotrexate est utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie dans le traitement de différents types de cancer. **Une rupture en méthotrexate peut conduire à un risque de ne pas assurer la continuité de traitements de patients souffrant de cancer, pouvant mettre en jeu leur pronostic vital à moyen terme.**

1.4.2 *Canaux de distribution en France et parts de marché*

Le Méthotrexate est un médicament strictement réservé à usage hospitalier, nécessitant une préparation par des professionnels de santé qualifiés avant son administration.

Les volumes moyens de distribution de Méthotrexate Accord sont d'environ :

[redacted]

Méthotrexate Accord 100mg/ml est enregistré sous procédure décentralisée
Méthotrexate Accord 25mg/ml estenregistré sous procédure de reconnaissance mutuelle

La part de maché de Methotrexate Accord en France sont d'environ 300%

1.4.3 *Alternatives thérapeutiques*

En cas de rupture en Methotrexate, la seule alternative thérapeutique est l'utilisation de protocoles de chimiothérapie sans ce principe actif, qui conduirai à des troubles majeurs de l'organisation du système de soins ainsi qu'une perte de chance pour les patients concernés.

2 APPRECIATION DU RISQUE DE RUPTURE ET ELEMENTS MINIMISATION DU RISQUE

2.1 Fournisseurs critiques

2.1.1 *Fournisseurs de substance active*

[redacted]

1 seul site de fabrication de substance active sont enregistrés le risque de rupture en matière première est donc important.

2.1.2 *Site de conditionnement primaire actif*

[redacted]

[redacted]

Deux sites de fabrication de substance active sont enregistrés le risque de rupture en matière première est donc modéré.

2.1.3 Sites de conditionnement secondaire actifs

[redacted]

Deux sites de conditionnement secondaires sont enregistrés. Une alternative existe donc en cas de défaillance sur l'un des sites

2.1.4 Sites de contrôle qualité

[redacted]

Trois sites de contrôle qualité sont enregistré. Le risque de blocage de la chaine d'approvisionnement à ce stade est donc limité.

2.1.5 Sites de certification

[redacted]

[redacted]

2 sites de contrôles qualités sont enregistrés. Le risque de blocage de la chaine d'approvisionnement à ce stade est donc limité.

2.2 Risques pouvant conduire à une rupture d'approvisionnement

Les risques suivants ont été identifiés pouvant conduire à un risque de rupture sont les suivants :

- Augmentation brutale de la demande
- Rupture d'approvisionnement en matière première
- Rupture d'approvisionnement en articles de conditionnement
- Arrêt de production non planifié
- Analyses produit fini non conforme

3 ELEMENTS DE REDUCTION DU RISQUE

Les éléments de réduction du risque identifiés sont listés ci-dessous :

Risque identifié	Elément de réduction du risque
Augmentation brutale de la demande	- Points stocks hebdomadaires - Revue de l'évolution de la demande mensuelle - Objectif de 4 mois de couverture de stock disponible en France - Ce produit n'est pas soumis à une saisonnalité, le risque d'augmentation soudain est donc limité
Rupture d'approvisionnement en matière première	- Revue Mensuelle de la demande pour achat de matière première
Arrêt de fabrication non planifié	- Objectif de 4 mois de couverture de stock disponible en France
Rupture d'approvisionnement en article de conditionnement (primaire et secondaire)	- Revue Mensuelle de la demande pour achat de matière première
Analyse produit fini non conforme	- Objectif de 4 mois de couverture de stock disponible en France

Rupture de la chaine du froid transport	- Non concerné

3.1 Conclusion

Du fait de son utilisation dans de nombreux protocoles de chimiothérapies et ses parts de marché importante, une rupture en Methotrexate pourrait avoir des conséquences critiques sur la continuité de traitement des patients souffrant de cancer en France.

Ce risque est important au nveau de l'approvisionnement en matière première , uns seul site d'API étant enregistré dans le dossier d'AMM.

Pour minimiser ce risque Accord Healthcare France à pour objectif de posséder en permanence l'équivalent de 4 mois de stock disponible en Methotrexate et effectue des points hebdomadaires sur ses approvisionnements.
Une revue mensuelle de la demande est également effectuée. Lors de cette revue, le site de production communique d'éventuelles difficultés d'approvisionnement afin d'anticiper au mieux les actions à mener sur le marché français.

4 MESURES DE GESTION ENVISAGEES EN CAS DE RSQUE DE RUPTURE OU DE RUPTURE

En cas de rupture ou de risque de rupture les mesures suivantes seront envisagées :

- Dans tous les cas, dès que le seuil de couverture de stock est inférieur à 2 mois de consommation, information de l'ANSM.
- Suivi renforcé des plannings d'approvisionnement
- Révision des plannings de production pour prioriser les besoins français
- Contingentement quantitatif des unités livrées aux établissements hospitaliers et des grossistes répartiteurs
- Recherches de solutions alternatives d'approvisionnement, nottament par l'importation de Fluoruracile initialement destinés à d'autres pays de l'Union Européenne

5 HISTORIQUE DES RUPTURE SUR LES 2 DERNIEERES ANNEES

Une rupture en Méthotrexate Accord 100mg/ml a été effectué sur ces deux dernières années :

Cette déclaration a été faite le 23 octobre 2022 et est liée à une augmentation des volumes de ventes ainsi qu'au dépôt d'une variation perturbant la chaine d'approvisionnement.

A date de rédaction de ce PGP (février 2023) cette déclaration de rupture est toujours active. La rupture étant effective sur la présentation de 1000mg/10ml et les stocks très faibles sur la présentation 5000mg/50ml.

Les stocks sont à des niveaux normaux pour la présentation 50mg/2ml.

45 rue du Faubourg de Roubaix • 59000 Lille, France
Tél. : +33 (0)3 20 40 17 70 • Fax : +33 (0)3 59 62 02 83
SAS au capital de 37 000 euros • RCS Lille • SIRET 508 845 211 00020 • APE 8211Z
N° TVA intracommunautaire FR 85508 845 211

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LA SPÉCIALITÉ

Dénomination complète de la spécialité	**METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL**, solution injectable **METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL**, solution injectable
liste des présentations commercialisées (codes CIP)	METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL CIP: 315 012-5 ou 34009 315 012 5 1 Présentation : 1 flacon en verre de 2 mL METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL CIP : 316 021-8 ou 34009 316 021 8 7 Présentation : 1 flacon en verre de 1 mL
DCI	METHOTREXATE
Durée de conservation	METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL : 30 mois METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL : 24 mois
Conditions de conservation	À conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière
Classe thérapeutique (code ATC)	L01BA01
Exploitant	NEURAXPHARM France 84, rue de Grenelle, 75007 Paris, France
Coordonnées de contact	Mme Lysiane BERNAL-GALLOIS Pharmacien Responsable Téléphone portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

1.1. Indications

Indications : oncologie, rhumatologie, dermatologie

ONCOLOGIE

- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens: traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Carcinomes de voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

A haute dose essentiellement :

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

RHUMATOLOGIE

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,
- Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

DERMATOLOGIE

- Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

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

- **Oncologie et rhumatologie**

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

- Mise en jeu du pronostic vital
- à court terme (quelques heures à quelques jours) : ☒ OUI ☐ NON
- à moyen terme (semaines ou mois) : ☒ OUI ☐ NON

- Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie :
  ☒ OUI ☐ NON

1.2. Canal de distribution et volumes des ventes en France

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

Dispensation : ☒ Ville ☒ Hôpital
Volume mensuel moyen :
METHOTREXATE 5 mg / 2 ml : [redacted] boites
METHOTREXATE 25 mg / 1 ml : [redacted] boites
Part de marché : <10%

Concurrent / Alternatives thérapeutiques :

- ARAVA (Léflunomide) comprimé est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

- METOJECT (méthotrexate) est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- NOVATREX 2,5 mg, comprimé est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- METHOTREXATE ACCORD, solution injectable est une alternative thérapeutique pour certaines indications oncologiques.
- METHOTREXATE TEVA solution injectable est une alternative thérapeutique pour les indications oncologiques.
- METHOTREXATE VIATRIS solution injectable est le générique de METHOTREXATE BIODIM et est donc un concurrent / une alternative thérapeutique pour l'ensemble des indications

1.3. Utilisation hors-AMM justifiée

En 2022, 6 cas d'utilisation hors AMM en France du produit sont recensés : 1 pour Suspicion of off label use (oral administration of injectable solution) ; 1 pour Use in ectopic pregnancy ; 1 pour Medication error ; 1 pour Pregnancy exposure ; 1 pour Off label use (indication) ; 1 pour Off label use (Takayasu arteritis) ; 1 pour Medication error.

1.4. Distribution hors de France

Distribution hors de France de la même spécialité :

- Union européenne (UE) : ☐ OUI ☒ NON
- Non UE : ☒ OUI ☐ NON

Précisions : Export au Maroc et Tunisie
NB concernant les quantités export en 2022 :
METHOTREXATE 5 mg / 2 ml : [redacted] unités par an
METHOTREXATE 25 mg / 1 ml : [redacted] unités par an
La part de vente relative à l'export est très supérieure à celle du marché français

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

2. APPRECIATION DES RISQUES POUVANT CONDUIRE A UN RISQUE DE RUPTURE DE STOCK OU UNE RUPTURE DE STOCK

2.1. Chaine de fabrication et fragilités

Activités	Site
Fabrication de la substance actif	[redacted]
Fabrication du produit fini	HAUPT PHARMA (groupe Aenova) Pfaffenriederstrasse 5-7 82515 Wolfratshausen Allemagne
Distribution	[redacted]

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

NEURAXPHARM

Eléments de fragilité / cause possible de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif – non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblable d'une défaillance				Evaluation du laboratoire (1,2,3,4)		Commentaires (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 -Très faible	2- Faible	3 – Moyen	4 – Important			
Approvisionnement en Substance(s) Active(s)	PROCESSUS DE FABRICATION : • Disponibilité des composants et intermédiaires • Robustesse / sensibilité du procédé (ex : étapes critiques), historique, défauts qualité… FOURNISSEURS ACTIFS : • Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité … • Capacité et flexibilité : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel …. ALTERNATIVES : • Source unique ou existence de fournisseurs alternatifs rapidement utilisables	Défaillance de l'approvisionnement peu vraisemblable : Fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives, historique robuste, pas de fragilité particulière des processus	Défaillances possibles du fait de points de fragilité identifiées, mais des mesures de prévention efficaces sont en place (plans d'actions préventives du fournisseur, et/ou au moins une source alternative est active …)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace pour traiter les points de fragilité identifiés. Une « palliation » est toutefois possible (ex : au moins une source alternative est identifiée et activable rapidement)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de « palliation » possible (pas de source alternative identifiée ou activable)	Substance(s) active(s)	1	L'approvisionnement de la SA est sous la responsabilité du fabricant de PF. La SA est rarement la source des décalages de planning
Approvisionnement en autres composants critiques (excipients, dispositifs intégrés à la spécialité…)						Autres composants critique	1	Pas d'excipients définis comme critiques ou de dispositifs intégrés à la spécialité
Processus de fabrication du Produit Fini (risques particuliers - étapes critiques)	• Disponibilités des composants et intermédiaires • Type de production (ex : bioproduction, MTI…) • Robustesse / sensibilité du procédé – points de fragilité • Durée du cycle de production • Historique déviations / défauts qualité • Points sensibles stockage/transport	Défaillance peu vraisemblable, pas de point de fragilité particulier	Points de fragilités identifiés mais la probabilité d'une défaillance impactant l'approvisionnement est limitée par des mesures préventives	Points de fragilité particuliers, pas totalement adressées ou adressables, une défaillance d'approvision-nement est possible	Points de fragilités significatifs, production sensible/à risque	Processus de fabrication Produit fini	4	Le produit est un anticancéreux injectable dont la fabrication comporte une répartition aseptique. Historique de déviations : les 4 derniers médiafill tests sont non-conformes. Les lots de PF ont tous de multiples déviations survenues lors de la fabrication.
Chaîne d'approvisionnement et de distribution du Produit fini (risques particuliers - étapes critiques)	FRAGMENTATION • Clarté/Complexité de la supply chain : Mapping bien établi et connu ? Nombre de site intervenants, sous-traitance en chaîne… ALTERNATIVES • Fabricant unique ou sites alternatifs/actifs ou juste enregistrés ? DISTRIBUTION • Complexité de la chaine de distribution • Type de transport spécifique	Défaillance peu vraisemblable : Supply chain bien établie et robuste, fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives)	Défaillance possible du fait de points de complexité / fragilité identifiés mais des mesures de préventions efficaces sont en place et/ou au moins une source alternative est active.	Défaillance possible, points de complexité/fragilité pas totalement adressés. Une palliation est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est activable rapidement)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de palliation possible (pas de source alternative identifiée ou activable)	Chaîne d'approvi-sionnement et de distribution du Produit Fini	4	Fabricant unique. Pas de cascade de sous-traitance. Pas de sites de fabrication PF alternatifs identifiés. Ce fabricant a été inspecté par les autorités allemandes en février 2022 et a arrêté les productions depuis le mois de juin 2022

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

NEURAXPHARM

Eléments de fragilité / cause possible de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif – non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblable d'une défaillance				Evaluation du laboratoire (1,2,3,4)		Commentaires (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 -Très faible	2- Faible	3 – Moyen	4 – Important			
Eléments de marché, variabilité …	• Variabilité des ventes globales / impact de des fluctuations sur l'approvisionnement destiné à la France • Variabilité des ventes (saisonnalité, exposition à des pics de consommation…) • Existence de produits d'autres laboratoires dont la rupture aurait un impact important sur le produit considéré. • Quantité/nombre de lots sur le marché français (impact sur le risque de rupture en cas de rappel de lot).	Défaillance peu vraisemblable : consommation stable, marché partagé par acteurs multiples, probabilité de rupture limitée si rappel de lot…	Demande assez stable mais défaillance possible en cas d'événement particulier (ex. défaillance d'un concurrent, rappel de plusieurs lots).	Demande assez instable, et/ou le volume du stock peut être significativement impacté par des alea extérieurs (demande globale, défaillance d'un acteur majeur…)	Niveau de stock très exposé aux aleas	Eléments de marché, variabilité	3	Si rupture des concurrents, dont Viatris, qui représentent 90% de parts de marché alors rupture immédiate de Neuraxpharm

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

2.2. Conclusions sur le profil de risque de la spécialité

Les risques identifiés sont :

Produit fini :

- Risque lié à la forme pharmaceutique : fabrication d'un produit high potent (anticancéreux) en milieu stérile (répartition aseptique) : il existe peu de sites alternatifs de fabrication et aucun économiquement viable. Neuraxpharm est donc dépendant des capacités du fabricant actuel.
- Risque de perte de Certificat GMP et risque de capacité insuffisante : à la suite d'une inspection des autorités allemandes en 2021, une des deux lignes de répartition aseptique avait été fermée, engendrant un retard considérable dans les plannings de fabrication. A la suite d'une nouvelle inspection des autorités allemandes en janvier 2022, les productions ont été arrêtées sur la majeure partie de l'année, entrainant un retard de livraison de plusieurs mois. Un risque de rupture a été déclaré le 11/01/2022 à l'ANSM pour le METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2mL (numéro de référence Trustmed 22RS00118). La livraison d'un lot (initialement prévu en septembre 2021) le 11 mai 2022 a permis de clore le risque de rupture. Au 01/12/2022 la production sur la chaine des produits stériles oncologiques n'a toujours pas repris, le site n'arrivant pas à effectuer des médiafill tests conformes.
- Risque lié aux concurrents : le fabricant actuel est également le site de production en charge de la fabrication des produits de VIATRIS qui représente le principal concurrent / alternative thérapeutique.
  Les tensions d'approvisionnement des concurrents entrainent un report sur les spécialités BIODIM.

3. MOYENS DE MAITRISE PRÉVUS POUR LUTTER CONTRE LES RISQUES DE RUPTURE DE STOCK

1/ Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement des site(s) de stockage :

Le niveau de stock de sécurité demandé par l'ANSM est de 4 mois.

Le prévisionnel des besoins est en adéquation et tient compte du respect des 4 mois de stock.

Neuraxpharm anticipe les besoins et les livraisons en prenant en compte un délai de fabrication et livraison de 8-9 mois.

Le stock de sécurité est également augmenté à 6-7 mois au lieu de 4 pour pallier les retards à la suite des arrêts de production.

2/ Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel) :

La matière première n'est pas une source de risque de rupture. L'audit du site effectué par [redacted] en février 2021 permet de conclure à une conformité aux GMPs

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

3/ Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel) :

Malgré des recherches actives et régulières, aucun site économiquement viable n'a été identifié à ce jour. Neuraxpharm est pour le moment dépendant des capacités du site de fabrication qui n'honore pas les commandes.

4/ Autres mesures de prévention en place ou envisagées :

Aucunes.

4. MESURES DE GESTION EN CAS DE RISQUE DE RUPTURE DE STOCK OU DE RUPTURE DE STOCK

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

Rubrique	Applicable / Non applicable	Commentaire
Contingentement *(quantitatif, qualitatif)*	Applicable	Principe du contingentement : seules 50% des quantités dans les commandes sont honorées voire uniquement 30 %
Restriction ou modification du circuit de distribution	Non applicable	
Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)	Applicable	Remobilisation possible des stocks initialement prévus aux marchés hors UE mais via un retraitement préalable afin d'apposer la sérialisation et l'inviolabilité sur les étuis.
Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée	Non applicable	
Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France - *Si oui préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.*	Applicable	(Voir partie 1.4 du PGP)
Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) - *Si oui préciser le nom de la spécialité, type d'AMM, spécialité identique ou non* - *Si non, préciser les différences*	Non applicable	
Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse…) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement…	Non applicable	Une communication spécifique peut être demandée par l'ANSM en cas de rupture
Autres mesures	Non applicable	

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

5. HISTORIQUE

5.1. Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années

Rupture effective / risque	Date de début	Date de fin	Date de déclaration à l'ANSM	Causes identifiées	Mesures prises
Risque (METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2mL)	15/10/2021	11/05/2022	11/01/2022	Arrêt des libérations et des productions suite à l'inspection des autorités allemandes en janvier 2022	- Déclaration TRUSMED N°22RS00118 - Contingentement : 50% des dotations - Arrêt des livraisons grossistes - livraison uniquement hôpital

5.2. HISTORIQUE DU PGP

Version	Date	Modification
0	06/12/2021	Création
1	01/12/2022	Actualisation des parties 1.2, 1.3, 1.4, 2, 3 et 5.

Date et signature du Pharmacien Responsable :

5/12/2022 | 14:14:49 CET

DocuSigned by:
Lysiane Bernal-Gallois
5E476590879E4ED...

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

NEURAXPHARM

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LA SPÉCIALITÉ

Dénomination complète de la spécialité	**METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL**, solution injectable **METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL**, solution injectable
liste des présentations commercialisées (codes CIP)	METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL CIP: 315 012-5 ou 34009 315 012 5 1 Présentation : 1 flacon en verre de 2 mL METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL CIP : 316 021-8 ou 34009 316 021 8 7 Présentation : 1 flacon en verre de 1 mL
DCI	METHOTREXATE
Durée de conservation	METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL : 30 mois METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL : 24 mois
Conditions de conservation	À conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière
Classe thérapeutique (code ATC)	L01BA01
Exploitant	NEURAXPHARM France 84, rue de Grenelle, 75007 Paris, France
Coordonnées de contact	Mme Lysiane BERNAL-GALLOIS Pharmacien Responsable Téléphone portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

1.1. Indications

Indications : oncologie, rhumatologie, dermatologie

ONCOLOGIE

- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens: traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Carcinomes de voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

A haute dose essentiellement :

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

RHUMATOLOGIE

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,
- Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

DERMATOLOGIE

- Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

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

- **Oncologie et rhumatologie**

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

- Mise en jeu du pronostic vital
- à court terme (quelques heures à quelques jours) : ☒ OUI ☐ NON
- à moyen terme (semaines ou mois) : ☒ OUI ☐ NON

- Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie :
  ☒ OUI ☐ NON

1.2. Canal de distribution et volumes des ventes en France

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

Dispensation : ☒ Ville ☒ Hôpital
Volume mensuel moyen :
METHOTREXATE 5 mg / 2 ml : [redacted]
METHOTREXATE 25 mg / 1 ml : [redacted]
Part de marché : <10%

Concurrent / Alternatives thérapeutiques :

- ARAVA (Léflunomide) comprimé est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

- METOJECT (méthotrexate) est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- NOVATREX 2,5 mg, comprimé est une alternative thérapeutique pour les indications de polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- METHOTREXATE ACCORD, solution injectable est une alternative thérapeutique pour certaines indications oncologiques.
- METHOTREXATE TEVA solution injectable est une alternative thérapeutique pour les indications oncologiques.
- METHOTREXATE VIATRIS solution injectable est le générique de METHOTREXATE BIODIM et est donc un concurrent / une alternative thérapeutique pour l'ensemble des indications

1.3. Utilisation hors-AMM justifiée

En 2022, 6 cas d'utilisation hors AMM en France du produit sont recensés : 1 pour Suspicion of off label use (oral administration of injectable solution) ; 1 pour Use in ectopic pregnancy ; 1 pour Medication error ; 1 pour Pregnancy exposure ; 1 pour Off label use (indication) ; 1 pour Off label use (Takayasu arteritis) ; 1 pour Medication error.

1.4. Distribution hors de France

Distribution hors de France de la même spécialité :

- Union européenne (UE) : ☐ OUI ☒ NON
- Non UE : ☒ OUI ☐ NON

Précisions : Export au Maroc et Tunisie
NB concernant les quantités export en 2022 :
METHOTREXATE 5 mg / 2 ml : [redacted]
METHOTREXATE 25 mg / 1 ml : [redacted]
La part de vente relative à l'export est très supérieure à celle du marché français

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

2. APPRECIATION DES RISQUES POUVANT CONDUIRE A UN RISQUE DE RUPTURE DE STOCK OU UNE RUPTURE DE STOCK

2.1. Chaine de fabrication et fragilités

Activités	Site
Fabrication de la substance actif	[redacted]
Fabrication du produit fini	HAUPT PHARMA (groupe Aenova) Pfaffenriederstrasse 5-7 82515 Wolfratshausen Allemagne
Distribution	[redacted]

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

NEURAXPHARM

Eléments de fragilité / cause possible de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif – non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblable d'une défaillance				Evaluation du laboratoire (1,2,3,4)		Commentaires (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 -Très faible	2- Faible	3 – Moyen	4 – Important			
Approvisionnement en Substance(s) Active(s)	PROCESSUS DE FABRICATION : • Disponibilité des composants et intermédiaires • Robustesse / sensibilité du procédé (ex : étapes critiques), historique, défauts qualité… FOURNISSEURS ACTIFS : • Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité … • Capacité et flexibilité : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel …. ALTERNATIVES : • Source unique ou existence de fournisseurs alternatifs rapidement utilisables	Défaillance de l'approvisionnement peu vraisemblable : Fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives, historique robuste, pas de fragilité particulière des processus	Défaillances possibles du fait de points de fragilité identifiées, mais des mesures de prévention efficaces sont en place (plans d'actions préventives du fournisseur, et/ou au moins une source alternative est active …)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace pour traiter les points de fragilité identifiés. Une « palliation » est toutefois possible (ex : au moins une source alternative est identifiée et activable rapidement)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de « palliation » possible (pas de source alternative identifiée ou activable)	Substance(s) active(s)	1	L'approvisionnement de la SA est sous la responsabilité du fabricant de PF. La SA est rarement la source des décalages de planning
Approvisionnement en autres composants critiques (excipients, dispositifs intégrés à la spécialité…)						Autres composants critique	1	Pas d'excipients définis comme critiques ou de dispositifs intégrés à la spécialité
Processus de fabrication du Produit Fini (risques particuliers - étapes critiques)	• Disponibilités des composants et intermédiaires • Type de production (ex : bioproduction, MTI…) • Robustesse / sensibilité du procédé – points de fragilité • Durée du cycle de production • Historique déviations / défauts qualité • Points sensibles stockage/transport	Défaillance peu vraisemblable, pas de point de fragilité particulier	Points de fragilités identifiés mais la probabilité d'une défaillance impactant l'approvisionnement est limitée par des mesures préventives	Points de fragilité particuliers, pas totalement adressées ou adressables, une défaillance d'approvision-nement est possible	Points de fragilités significatifs, production sensible/à risque	Processus de fabrication Produit fini	4	Le produit est un anticancéreux injectable dont la fabrication comporte une répartition aseptique. Historique de déviations : les 4 derniers médiafill tests sont non-conformes. Les lots de PF ont tous de multiples déviations survenues lors de la fabrication.
Chaîne d'approvisionnement et de distribution du Produit fini (risques particuliers - étapes critiques)	FRAGMENTATION • Clarté/Complexité de la supply chain : Mapping bien établi et connu ? Nombre de site intervenants, sous-traitance en chaîne… ALTERNATIVES • Fabricant unique ou sites alternatifs/actifs ou juste enregistrés ? DISTRIBUTION • Complexité de la chaine de distribution • Type de transport spécifique	Défaillance peu vraisemblable : Supply chain bien établie et robuste, fournisseur fiable (et/ou plusieurs sources sont déjà actives)	Défaillance possible du fait de points de complexité / fragilité identifiés mais des mesures de préventions efficaces sont en place et/ou au moins une source alternative est active.	Défaillance possible, points de complexité/fragilité pas totalement adressés. Une palliation est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est activable rapidement)	Défaillance possible sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de palliation possible (pas de source alternative identifiée ou activable)	Chaîne d'approvi-sionnement et de distribution du Produit Fini	4	Fabricant unique. Pas de cascade de sous-traitance. Pas de sites de fabrication PF alternatifs identifiés. Ce fabricant a été inspecté par les autorités allemandes en février 2022 et a arrêté les productions depuis le mois de juin 2022

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

PLAN DE GESTION DES PENURIES METHOTREXATE

NEURAXPHARM

Eléments de fragilité / cause possible de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif – non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblable d'une défaillance				Evaluation du laboratoire (1,2,3,4)		Commentaires (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 -Très faible	2- Faible	3 – Moyen	4 – Important			
Eléments de marché, variabilité …	• Variabilité des ventes globales / impact de des fluctuations sur l'approvisionnement destiné à la France • Variabilité des ventes (saisonnalité, exposition à des pics de consommation…) • Existence de produits d'autres laboratoires dont la rupture aurait un impact important sur le produit considéré. • Quantité/nombre de lots sur le marché français (impact sur le risque de rupture en cas de rappel de lot).	Défaillance peu vraisemblable : consommation stable, marché partagé par acteurs multiples, probabilité de rupture limitée si rappel de lot…	Demande assez stable mais défaillance possible en cas d'événement particulier (ex. défaillance d'un concurrent, rappel de plusieurs lots).	Demande assez instable, et/ou le volume du stock peut être significativement impacté par des alea extérieurs (demande globale, défaillance d'un acteur majeur…)	Niveau de stock très exposé aux aleas	Eléments de marché, variabilité	3	Si rupture des concurrents, dont Viatris, qui représentent 90% de parts de marché alors rupture immédiate de Neuraxpharm

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

2.2. Conclusions sur le profil de risque de la spécialité

Les risques identifiés sont :

Produit fini :

- Risque lié à la forme pharmaceutique : fabrication d'un produit high potent (anticancéreux) en milieu stérile (répartition aseptique) : il existe peu de sites alternatifs de fabrication et aucun économiquement viable. Neuraxpharm est donc dépendant des capacités du fabricant actuel.
- Risque de perte de Certificat GMP et risque de capacité insuffisante : à la suite d'une inspection des autorités allemandes en 2021, une des deux lignes de répartition aseptique avait été fermée, engendrant un retard considérable dans les plannings de fabrication. A la suite d'une nouvelle inspection des autorités allemandes en janvier 2022, les productions ont été arrêtées sur la majeure partie de l'année, entrainant un retard de livraison de plusieurs mois. Un risque de rupture a été déclaré le 11/01/2022 à l'ANSM pour le METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2mL (numéro de référence Trustmed 22RS00118). La livraison d'un lot (initialement prévu en septembre 2021) le 11 mai 2022 a permis de clore le risque de rupture. Au 01/12/2022 la production sur la chaine des produits stériles oncologiques n'a toujours pas repris, le site n'arrivant pas à effectuer des médiafill tests conformes.
- Risque lié aux concurrents : le fabricant actuel est également le site de production en charge de la fabrication des produits de VIATRIS qui représente le principal concurrent / alternative thérapeutique.
  Les tensions d'approvisionnement des concurrents entrainent un report sur les spécialités BIODIM.

3. MOYENS DE MAITRISE PRÉVUS POUR LUTTER CONTRE LES RISQUES DE RUPTURE DE STOCK

1/ Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement des site(s) de stockage :

Le niveau de stock de sécurité demandé par l'ANSM est de 4 mois.

Le prévisionnel des besoins est en adéquation et tient compte du respect des 4 mois de stock.

Neuraxpharm anticipe les besoins et les livraisons en prenant en compte un délai de fabrication et livraison de 8-9 mois.

Le stock de sécurité est également augmenté à 6-7 mois au lieu de 4 pour pallier les retards à la suite des arrêts de production.

2/ Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel) :

La matière première n'est pas une source de risque de rupture. L'audit du site effectué par [redacted] en février 2021 permet de conclure à une conformité aux GMPs

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

3/ Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel) :

Malgré des recherches actives et régulières, aucun site économiquement viable n'a été identifié à ce jour. Neuraxpharm est pour le moment dépendant des capacités du site de fabrication qui n'honore pas les commandes.

4/ Autres mesures de prévention en place ou envisagées :

Aucunes.

4. MESURES DE GESTION EN CAS DE RISQUE DE RUPTURE DE STOCK OU DE RUPTURE DE STOCK

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

Rubrique	Applicable / Non applicable	Commentaire
Contingentement *(quantitatif, qualitatif)*	Applicable	Principe du contingentement : seules 50% des quantités dans les commandes sont honorées voire uniquement 30 %
Restriction ou modification du circuit de distribution	Non applicable	
Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)	Applicable	Remobilisation possible des stocks initialement prévus aux marchés hors UE mais via un retraitement préalable afin d'apposer la sérialisation et l'inviolabilité sur les étuis.
Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée	Non applicable	
Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France - *Si oui préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.*	Applicable	(Voir partie 1.4 du PGP)
Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) - *Si oui préciser le nom de la spécialité, type d'AMM, spécialité identique ou non* - *Si non, préciser les différences*	Non applicable	
Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse…) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement…	Non applicable	Une communication spécifique peut être demandée par l'ANSM en cas de rupture
Autres mesures	Non applicable	

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

DocuSign Envelope ID: F40437C2-4E3F-4205-A175-8578EC4FE31C

5. HISTORIQUE

5.1. Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années

Rupture effective / risque	Date de début	Date de fin	Date de déclaration à l'ANSM	Causes identifiées	Mesures prises
Risque (METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2mL)	15/10/2021	11/05/2022	11/01/2022	Arrêt des libérations et des productions suite à l'inspection des autorités allemandes en janvier 2022	- Déclaration TRUSMED N°22RS00118 - Contingentement : 50% des dotations - Arrêt des livraisons grossistes - livraison uniquement hôpital

5.2. HISTORIQUE DU PGP

Version	Date	Modification
0	06/12/2021	Création
1	01/12/2022	Actualisation des parties 1.2, 1.3, 1.4, 2, 3 et 5.

Date et signature du Pharmacien Responsable :

5/12/2022 | 14:14:49 CET

DocuSigned by:
Lysiane Bernal-Gallois
5E476590879E4ED...

Ce document est la propriété de Neuraxpharm France
La version applicable de ce document est disponible sur le réseau informatique partagé du laboratoire
Toute copie ou transfert d'informations contenues dans ce document est interdit sauf accord écrit préalable de Neuraxpharm France

Plan de gestion des pénuries

METHOTREXATE MYLAN_2,5 mg-ml_solution injectable_version 4_63529910

1. Informations générales / General information

Nom et adresse de l'exploitant :	**Pharmacien Responsable :**
VIATRIS SANTE 1 rue de Turin 69007 Lyon	Nom : Anne Yvon Tél : [redacted] Tél portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

Dénomination Commune Internationale (DCI)/ International Nonproprietary Name (INN) **:**

Methotrexate

Classe thérapeutique (code ATC) / Therapeutic class :

L01B - ANTIMETABOLITES

Indication(s) thérapeutique(s) (y compris les indications non MITM et les usages hors AMM justifiés, le cas échéant ; les indications pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable sont notées / Therapeutic indication(s): (including non-MITM indication(s) and justified off-label use(s), if necessary)

ONCOLOGIE

o Choriocarcinomes placentaires.

o Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.

o Carcinomes de bronches à petites cellules.

o Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.

o Carcinomes vésicaux.

o Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.

o Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement :

o Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).

o Lymphomes malins non hodgkiniens.

o Ostéosarcomes.

RHUMATOLOGIE

o Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,

o Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.

o Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

DERMATOLOGIE

o Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) (préciser, le cas échéant, la ou les population(s) particulièrement exposée(s))/ Impact on patient if OOS (including indirect impact, if impacting the organization of care) (specify, if necessary, the particularly exposed populations) :

Mise en jeu du pronostic vital à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI

Mise en jeu du pronostic vital à moyen terme (semaines ou mois) : OUI

Perte de chance au regard de la gravité ou potentiel évolutif de la maladie : OUI

Impact potentiel de la rupture :

L'impact dépend de l'indication.

* En oncologie : Les indications concernées engagent le pronostic vital du patient et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

* En rhumatologie : La polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) sont des maladies chroniques graves et invalidantes. Le rhumatisme psoriasique (RP) de l'adulte est une maladie chronique qui, dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

* En dermatologie : Le psoriasis en plaques est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Alternatives thérapeutiques :

Médicaments du même groupe au Répertoire (méthotrexate), ou les médicaments à même visée thérapeutique.

Les alternatives thérapeutiques dépendront de l'indication et de l'air thérapeutique :

• En oncologie

Le choix de l'alternative thérapeutique devra être spécifique à chaque patient et basé sur l'état des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que le type de cancer et sa localisation.

En cas de stock insuffisant de méthotrexate, un autre protocole sera sélectionné en accord avec le médecin oncologue et les recommandations d'experts pour chaque situation.

• En rhumatologie

Outre les médicaments de même classe pharmaceutiques, les autres alternatives sont des médicaments à même visée thérapeutique comme les biothérapies (adalimumab, étanercept, tocilizumab, anakinra, infliximab, etc.).

Le choix de l'alternative thérapeutique tiendra compte de l'indication thérapeutique, des caractéristiques du patient et des éventuelles interactions médicamenteuses.

• En dermatologie

Outre les médicaments de même classe pharmaceutiques, les autres alternatives sont des médicaments à même visée thérapeutique :

* Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

* Les traitements systémiques : acitrétine, étanercept, infliximab, adalimumab, ciclosporine.

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) / Usage out of the MAA indications documented**:**

N/A

Dénomination exacte du produit (selon l'AMM) et présentation(s) (codes CIP) et distribution en France de la spécialité / Name of product (according to the MA) and presentation(s) (CIP codes) :/ Distribution of the specialty in France**:**

Dénomination de l'AMM	Présentation	CIS	CIP 13	Code Article	Stock de sécurité [1]	Ventes Moyennes Mensuelles (unités)	Distribution en Ville	PDM ville	Ventes moyennes mensuelles ville (unités)	Distribution à l'hôpital	PDM hôpital	Ventes moyennes mensuelles hôpital (unités)	Distribution hors France de la même spécialité UE	Distribution hors France de la même spécialité hors UE
METHOTREXATE MYLAN 2,5 mg-ml, solution injectable	10 flacon(s) en verre de 2 ml	63529910	3400935783370	400005598	4	[redacted]	NON	NA	NA	OUI	78,8%	[redacted]	NON	NA

[1] Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

1. **Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture ou une rupture /** Elements of fragility identified with the risk analysis

Site de fabrication de la substance active	[redacted]
Site(s) de fabrication du produit fini	Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH (Wolfratshausen - DE) : DE
Site(s) de conditionnement	[redacted]
Site(s) de contrôle	[redacted]
Site(s) de libération	[redacted]
Site(s) de stockage/ distribution	[redacted]
Autre(s)	NA

A. Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et autres composants critiques de la spécialité / Supply (all critical components) : NA
B. Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini (étapes critiques, points de fragilité, sous-traitance) / Critical stages of the manufacturing / points of fragility / Subcontracting **:** NA
C. Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini (fragmentation de la chaîne de fabrication, logistique, …) / Fragmentation of the manufacturing chain / logistics … : NA
D. Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes…) / Elements of market / variability / seasonality / volumes … : NA
Conclusion formalisée sur les risques identifiés et risque résiduel acceptable / Formalized conclusion on the identified risks / acceptable residual risk : Risque acceptable à ce jour. Transfert de la production vers un site interne en cours.

2. Moyens de maitrise prévus pour lutter contre les risques de rupture (surveillance et prévention) / Means of control planned to fight against the shortage risks (monitoring and prevention)

➢ **Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage** / Stock intended for the national market Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national *(voir tableau des présentations section 1 de ce document).*
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)** Other production site of raw materials product: NA
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt** / Other production site of finished product: Production en cours de transfert vers le site interne : [redacted] : IN. Dépôt de la variation prévu en juillet 2022 et implémentation du changement prévu en avril 2023.
➢ **Autres mesures de prévention en place ou envisagées/** Other prevention measures in place or planned NA

3. Mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture / Management measures in case of shortage

Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement si celle-ci devenait effective / Actions which could be implemented to compensate an effective OOS :

Contingentement (quantitatif, qualitatif) / Quota system (quantitative, qualitative)

- Préciser / Specify : Contingentement quantitatif ou qualitatif à mettre en place selon la durée prévue de la rupture en concertation avec l'ANSM.

Restriction ou modification du circuit de distribution/ Limitation or modification of distribution

- Préciser / Specify : Arrêt des ventes export depuis le marché France.

Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Re-mobilization of stocks

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Dépannage d'urgence / Emergency Service

- Préciser / Specify : Mis en place en cas de besoin et en concertation avec l'ANSM.

Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée/ Transfer to other dosages or other available forms of the specialty concerned

- Préciser / Specify : Possibilité de report vers les spécialités de références et autres médicaments génériques du même groupe décrits dans le paragraphe « alternatives thérapeutique ».

Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Possibility of using available stocks of a comparable specialty initially intended for other EU or non-EU markets, for the French market

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM réalisées en concertation avec l'ANSM / Complementary measures of communication to the ANSM declaration :

- Préciser / Specify : Une communication à la cible adaptée sera réalisée en concertation avec l'ANSM (Publication fiche RS sur le site de l'ANSM, DP-Ruptures, Lettre d'information aux professionnels de santé).

Autre / Other

➢ Préciser / Specify : Mailing / Mailing, Q/R Q/A, selon la situation.

4. Historique/ Historic

Antécédents de ruptures et de risques de ruptures au cours des deux dernières années / History of shortages situations on the last 2 years. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2019 sur cette référence. 2 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2020 sur cette référence. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2021 sur cette référence.

Version/ Version	**Année/** Year	**Historique des modifications du PGP/** History of changes
4	2021	Mise à jour du PGP sur la nouvelle trame et actualisation des données annuelles.

Signatures / Signatures	
Rédigé par :	[redacted]
Revu par :	[redacted]
Approuvé par le Pharmacien Responsable :	Anne Yvon

Plan de gestion des pénuries

METHOTREXATE MYLAN_25 mg-ml_solution injecable_version 4_61981906

1. Informations générales / General information

Nom et adresse de l'exploitant :	**Pharmacien Responsable :**
VIATRIS SANTE 1 rue de Turin 69007 Lyon	Nom : Anne Yvon Tél : [redacted] Tél portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

Dénomination Commune Internationale (DCI)/ International Nonproprietary Name (INN) **:**

Methotrexate

Classe thérapeutique (code ATC) / Therapeutic class :

L01B - ANTIMETABOLITES

Indication(s) thérapeutique(s) (y compris les indications non MITM et les usages hors AMM justifiés, le cas échéant ; les indications pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable sont notées / Therapeutic indication(s): (including non-MITM indication(s) and justified off-label use(s), if necessary)

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) (préciser, le cas échéant, la ou les population(s) particulièrement exposée(s))/ Impact on patient if OOS (including indirect impact, if impacting the organization of care) (specify, if necessary, the particularly exposed populations) :

Mise en jeu du pronostic vital à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI

Mise en jeu du pronostic vital à moyen terme (semaines ou mois) : OUI

Perte de chance au regard de la gravité ou potentiel évolutif de la maladie : OUI

Impact potentiel de la rupture :

Les indications concernées engagent le pronostic vital du patient et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Alternatives thérapeutiques :

Médicaments du même groupe au Répertoire (méthotrexate), ou les médicaments à même visée thérapeutique.

Le choix de l'alternative thérapeutique devra être spécifique à chaque patient et basé sur l'état des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que le type de cancer et sa localisation.

En cas de stock insuffisant de méthotrexate, un autre protocole sera sélectionné en accord avec le médecin oncologue et les recommandations d'experts pour chaque situation.

Dans l'indication AAC/RTU de prise en charge de la GEU, le recours à un traitement chirurgical de préférence par coelioscopie sera envisagé.

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) / Usage out of the MAA indications documented**:**

Médicament sous AAC / RTU dans l'indication de traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).

Dénomination exacte du produit (selon l'AMM) et présentation(s) (codes CIP) et distribution en France de la spécialité / Name of product (according to the MA) and presentation(s) (CIP codes) :/ Distribution of the specialty in France**:**

Dénomination de l'AMM	**Présentation**	**CIS**	**CIP 13**	**Code Article**	**Stock de sécurité** [1]	**Ventes Moyennes Mensuelles (unités)**	**Distribution en Ville**	**PDM ville**	**Ventes moyennes mensuelles ville (unités)**	**Distribution à l'hôpital**	**PDM hôpital**	**Ventes moyennes mensuelles hôpital (unités)**	**Distribution hors France de la même spécialité UE**	**Distribution hors France de la même spécialité hors UE**
METHOTREXATE MYLAN 25 mg-ml, solution injecable	10 flacon(s) en verre de 20 ml	61981906	3400956423415	400005705	4	[redacted]	NON	NA	NA	OUI	52,9%	[redacted]	NON	NA

[1] Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

1. **Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture ou une rupture /** Elements of fragility identified with the risk analysis

Site de fabrication de la substance active	[redacted]
Site(s) de fabrication du produit fini	Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH (Wolfratshausen - DE) : DE
Site(s) de conditionnement	[redacted]
Site(s) de contrôle	[redacted]
Site(s) de libération	[redacted]
Site(s) de stockage/ distribution	[redacted]
Autre(s)	NA

A. Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et autres composants critiques de la spécialité / Supply (all critical components) :

NA

B. Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini (étapes critiques, points de fragilité, sous-traitance) / Critical stages of the manufacturing / points of fragility / Subcontracting **:**

Méthotrexate est fabriquée par Haupt Wolfratshausen (Allemagne), plusieurs problèmes techniques rencontrés avec la ligne de conditionnement et MFT non conforme.

C. Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini (fragmentation de la chaîne de fabrication, logistique, …) / Fragmentation of the manufacturing chain / logistics … :

NA

D. Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes…) / Elements of market / variability / seasonality / volumes … :

NA

Conclusion formalisée sur les risques identifiés et risque résiduel acceptable / Formalized conclusion on the identified risks / acceptable residual risk :

Risque acceptable à ce jour. Transfert de la production vers un site interne en cours.

2. Moyens de maitrise prévus pour lutter contre les risques de rupture (surveillance et prévention) / Means of control planned to fight against the shortage risks (monitoring and prevention)

➢ **Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage** / Stock intended for the national market Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national *(voir tableau des présentations section 1 de ce document).*
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)** Other production site of raw materials product: NA
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt** / Other production site of finished product: Production en cours de transfert vers le site interne : [redacted] Dépôt de la variation prévu en juillet 2022 et implémentation du changement prévu en avril 2023.
➢ **Autres mesures de prévention en place ou envisagées**/ Other prevention measures in place or planned NA

3. Mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture / Management measures in case of shortage

Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement si celle-ci devenait effective / Actions which could be implemented to compensate an effective OOS :

Contingentement (quantitatif, qualitatif) / Quota system (quantitative, qualitative)

- Préciser / Specify : Contingentement quantitatif ou qualitatif à mettre en place selon la durée prévue de la rupture en concertation avec l'ANSM.

Restriction ou modification du circuit de distribution/ Limitation or modification of distribution

- Préciser / Specify : Arrêt des ventes export depuis le marché France.

Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Re-mobilization of stocks

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Dépannage d'urgence / Emergency Service

- Préciser / Specify : Mis en place en cas de besoin et en concertation avec l'ANSM.

Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée/ Transfer to other dosages or other available forms of the specialty concerned

- Préciser / Specify : Possibilité de report vers les spécialités de références et autres médicaments génériques du même groupe décrits dans le paragraphe « alternatives thérapeutique ».

Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Possibility of using available stocks of a comparable specialty initially intended for other EU or non-EU markets, for the French market

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM réalisées en concertation avec l'ANSM / Complementary measures of communication to the ANSM declaration :

- Préciser / Specify : Une communication à la cible adaptée sera réalisée en concertation avec l'ANSM (Publication fiche RS sur le site de l'ANSM, DP-Ruptures, Lettre d'information aux professionnels de santé).

Autre / Other

➢ Préciser / Specify : Mailing / Mailing, Q/R Q/A, selon la situation.

4. Historique/ Historic

Antécédents de ruptures et de risques de ruptures au cours des deux dernières années / History of shortages situations on the last 2 years. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2019 sur cette référence. 2 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2020 sur cette référence. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2021 sur cette référence.

Version/ Version	**Année/** Year	**Historique des modifications du PGP/** History of changes
4	2021	Mise à jour du PGP sur la nouvelle trame et actualisation des données annuelles.

Signatures / Signatures	
Rédigé par :	[redacted]
Revu par :	[redacted]
Approuvé par le Pharmacien Responsable :	Anne Yvon

Plan de gestion des pénuries

METHOTREXATE MYLAN_50 mg-2 ml_solution injectable_version 4_69847122

1. Informations générales / General information

Nom et adresse de l'exploitant :	**Pharmacien Responsable :**
VIATRIS SANTE 1 rue de Turin 69007 Lyon	Nom : Anne Yvon Tél : [redacted] Tél portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

Dénomination Commune Internationale (DCI)/ International Nonproprietary Name (INN) **:**

Methotrexate

Classe thérapeutique (code ATC) / Therapeutic class :

L01B - ANTIMETABOLITES

Indication(s) thérapeutique(s) (y compris les indications non MITM et les usages hors AMM justifiés, le cas échéant ; les indications pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable sont notées / Therapeutic indication(s): (including non-MITM indication(s) and justified off-label use(s), if necessary)

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) (préciser, le cas échéant, la ou les population(s) particulièrement exposée(s))/ Impact on patient if OOS (including indirect impact, if impacting the organization of care) (specify, if necessary, the particularly exposed populations) :

Mise en jeu du pronostic vital à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI

Mise en jeu du pronostic vital à moyen terme (semaines ou mois) : OUI

Perte de chance au regard de la gravité ou potentiel évolutif de la maladie : OUI

Impact potentiel de la rupture :

Les indications concernées engagent le pronostic vital du patient et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Alternatives thérapeutiques :

Médicaments du même groupe au Répertoire (méthotrexate), ou les médicaments à même visée thérapeutique.

Le choix de l'alternative thérapeutique devra être spécifique à chaque patient et basé sur l'état des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que le type de cancer et sa localisation.

En cas de stock insuffisant de méthotrexate, un autre protocole sera sélectionné en accord avec le médecin oncologue et les recommandations d'experts pour chaque situation.

Dans l'indication AAC/RTU de prise en charge de la GEU, le recours à un traitement chirurgical de préférence par coelioscopie sera envisagé.

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) / Usage out of the MAA indications documented**:**

Médicament sous AAC / RTU dans l'indication de traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).

Dénomination exacte du produit (selon l'AMM) et présentation(s) (codes CIP) et distribution en France de la spécialité / Name of product (according to the MA) and presentation(s) (CIP codes) :/ Distribution of the specialty in France**:**

Dénomination de l'AMM	Présentation	CIS	CIP 13	Code Article	Stock de sécurité [1]	Ventes Moyennes Mensuelles (unités)	Distribution en Ville	PDM ville	Ventes moyennes mensuelles ville (unités)	Distribution à l'hôpital	PDM hôpital	Ventes moyennes mensuelles hôpital (unités)	Distribution hors France de la même spécialité UE	Distribution hors France de la même spécialité hors UE
METHOTREXATE MYLAN 50 mg-2 ml, solution injectable	10 flacon(s) en verre de 2 ml	69847122	3400935783141	400005454	4	[redacted]	NON	NA	NA	OUI	60,8%	[redacted]	NON	NA

[1] Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

1. **Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture ou une rupture /** Elements of fragility identified with the risk analysis

Site de fabrication de la substance active	[redacted]
Site(s) de fabrication du produit fini	Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH (Wolfratshausen - DE) : DE
Site(s) de conditionnement	[redacted]
Site(s) de contrôle	[redacted]
Site(s) de libération	[redacted]
Site(s) de stockage/ distribution	[redacted]
Autre(s)	NA

A. Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et autres composants critiques de la spécialité / Supply (all critical components) :

NA

B. Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini (étapes critiques, points de fragilité, sous-traitance) / Critical stages of the manufacturing / points of fragility / Subcontracting **:**

Méthotrexate est fabriquée par Haupt Wolfratshausen (Allemagne), plusieurs problèmes techniques rencontrés avec la ligne de conditionnement et MFT non conforme.

C. Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini (fragmentation de la chaîne de fabrication, logistique, …) / Fragmentation of the manufacturing chain / logistics … :

NA

D. Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes…) / Elements of market / variability / seasonality / volumes … :

NA

Conclusion formalisée sur les risques identifiés et risque résiduel acceptable / Formalized conclusion on the identified risks / acceptable residual risk :

Risque acceptable à ce jour. Transfert de la production vers un site interne en cours.

2. **Moyens de maitrise prévus pour lutter contre les risques de rupture (surveillance et prévention) / Means of control planned to fight against the shortage risks (monitoring and prevention)**

➢ **Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage** / Stock intended for the national market Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national *(voir tableau des présentations section 1 de ce document).*
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)** Other production site of raw materials product: NA
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt** / Other production site of finished product: Production en cours de transfert vers le site interne : [redacted] Dépôt de la variation prévu en juillet 2022 et implémentation du changement prévu en avril 2023.
➢ **Autres mesures de prévention en place ou envisagées**/ Other prevention measures in place or planned NA

3. Mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture / Management measures in case of shortage

Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement si celle-ci devenait effective / Actions which could be implemented to compensate an effective OOS :

Contingentement (quantitatif, qualitatif) / Quota system (quantitative, qualitative)

- Préciser / Specify : Contingentement quantitatif ou qualitatif à mettre en place selon la durée prévue de la rupture en concertation avec l'ANSM.

Restriction ou modification du circuit de distribution/ Limitation or modification of distribution

- Préciser / Specify : Arrêt des ventes export depuis le marché France.

Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Re-mobilization of stocks

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Dépannage d'urgence / Emergency Service

- Préciser / Specify : Mis en place en cas de besoin et en concertation avec l'ANSM.

Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée/ Transfer to other dosages or other available forms of the specialty concerned

- Préciser / Specify : Possibilité de report vers les spécialités de références et autres médicaments génériques du même groupe décrits dans le paragraphe « alternatives thérapeutique ».

Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Possibility of using available stocks of a comparable specialty initially intended for other EU or non-EU markets, for the French market

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM réalisées en concertation avec l'ANSM / Complementary measures of communication to the ANSM declaration :

- Préciser / Specify : Une communication à la cible adaptée sera réalisée en concertation avec l'ANSM (Publication fiche RS sur le site de l'ANSM, DP-Ruptures, Lettre d'information aux professionnels de santé).

Autre / Other

➢ Préciser / Specify : Mailing / Mailing, Q/R Q/A, selon la situation.

4. Historique/ Historic

Antécédents de ruptures et de risques de ruptures au cours des deux dernières années / History of shortages situations on the last 2 years. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2019 sur cette référence. 2 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2020 sur cette référence. 0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2021 sur cette référence.

Version/ Version	**Année/** Year	**Historique des modifications du PGP/** History of changes
4	2021	Mise à jour du PGP sur la nouvelle trame et actualisation des données annuelles.

Signatures / Signatures	
Rédigé par :	[redacted]
Revu par :	[redacted]
Approuvé par le Pharmacien Responsable :	Anne Yvon

PLAN DE GESTION DE PENURIE

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable	MAJ	25-nov-22
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable	VERSION	3
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable		
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable		

1. INFORMATIONS GENERALES

INFORMATION LABORATOIRE	**Adresse** : Teva Santé | Cœur Défense 100-110, Esplanade du Général de Gaulle F 92931 La Défense Cedex **Pharmacien Responsable** : Frederic CHENEAU Tel: [redacted] 6 M: [redacted]

CODE CIS ; NL	61153021 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	67301605 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65946692 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65288721 ;	[redacted]	
DCI	Methotrexate		
CLASSE THERAPEUTIQUE	L01B	ANTIMETABOLITES	
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	94,5%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	100,0%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	1		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	99,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	84,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		

2. ORGANISATION INDUSTRIELLE

SITE SOURCE API	[redacted]
SITE DE FABRICATION	Pharmachemie, Haarlem, Pays-Bas
SITE DE CONDITIONNEMENT	[redacted]
SITE DE CONTRÔLE	[redacted]
SITE DE LIBERATION	[redacted]

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3. ANALYSE DE RISQUE

3.1 Critère criticité Patient

GRAVITE	Note	Définitions de l'usage thérapeutique	Conséquence en cas de non disponibilité du produit
Significative	☐ 1	Autres indications	Dérangement si le patient n'est pas traité avec le produit
Moyenne	☐ 2	Aigue à court terme ou chronique à long terme	Détérioration grave mais réversible si le patient n'est pas traité avec le produit
Majeure	☑ 3	Produit médicalement nécessaire, maintien de vie du patient	Détérioration mortelle, grave ou irréversible si le patient n'est pas traité avec le produit

ALTERNATIVES THERA-PEUTIQUES	Note	Définitions
Identique	☑ 1	Produits identiques disponibles avec la même présentation
Evidente	☐ 2	Produits identiques disponibles mais dans d'autres présentations
Possible	☐ 3	Produits alternatifs disponibles : thérapie similaire
Impossible	☐ 4	Pas d'alternatives disponibles

Le critère C s'obtient en multipliant le critère gravité Patient par le critère possibilité d'alternatives thérapeutiques	3	/12

3.2. Critère Marché

nombre de jours de rupture 2021 ref1	17	nombre de jours de rupture 2021 ref2	0
nombre de jours de rupture 2022 ref1	0	nombre de jours de rupture 2022 ref2	0
nombre de jours de rupture 2021 ref3	0	nombre de jours de rupture 2021 ref4	0
nombre de jours de rupture 2022 ref3	0	nombre de jours de rupture 2022 ref4	0

Possibilité d'importation: OUI Pays d'importation DE

AMM differente mais dossier peut etre identique [redacted]

impact de la rupture selon la répartition du marché

		Note	Définitions
IMPACT DE LA RUPTURE SELON LA REPARTITION DU MARCHE M	Faible	☐ 1	Autres : La situation du marché peut supporter un phénomène de rupture ou risque de rupture.
	Elevé	☑ 2	Part de marché TEVA > 40% et/ou acteurs sur le marché < 2 : La situation du marché peut accroitre le phénomène de rupture ou risque de rupture.

Le critère M est La cotation pour évaluer le critère « impact de la rupture selon la répartition du marché »	2	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3.3.Critère Temps

Ci-dessous l'analyse de risque conduite sur les produits MITM TEVA, sur les thématiques qualité, organisationnelle, supply chain et demande marché des produits MITM, afin de déterminer le niveau de risque qu'encours le patient en cas de rupture.
Chaque thématique est évaluée selon son impact dans le temps (court terme=1, moyen terme=2, long terme=3) en cas de rupture du produit MITM.

ELEMENTS FRAGILES	QUALITE					Note
Conformité de l'organisation industrielle	[redacted]: 01/10/2021 audit acceptable					1
Réclamations / Déviations qualité	4 réclamations, 0 déviation, pas de NTM					1
MA conformance						1
ELEMENTS FRAGILES	**DEMANDE MARCHE**					**Note**
Réactivité en cas d'urgence marché	Demande leadée et maitrée par teva					1
Nombre d'acteurs sur le marché						
ELEMENTS FRAGILES	**APPROVISIONNEMENT MATIERES PREMIERES**					**Note**
Fournisseur API	[redacted]					1
Stratégie API	Stock de sécurité de 2 mois, campagne basée sur des prévisions glissantes de 12 mois					
Excipients	pas de faiblesse identifiée					
Fiabilité API - supply 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
Fiabilité API - qualité 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT**					**Note**
Stratégie	La campagne de production en vrac est faite en tenant compte de la demande globale de vrac					1
Plusieurs équipements valides	Des équipements de fabrication et d'emballage sont disponibles. Dans de nombreux cas, l'équipement est dédié, pour certaines parties des processus, nous avons un itinéraire alternatif					
Articles de conditionnement	pas de faiblesse identifiée					
Volume français sur volume annuel nombre de pays qui commandent également ces produits	7%, Plus de 20 autres pays					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**CONTRÔLE ET LIBERATION**					**Note**
Réalisation	Les tests de contrôle qualité sont gérés en interne, nous pouvons utiliser des sous-traitants en fonction du produit et de la charge de travail					1
Lead Time	10 semaines, approx 75% sont libérés dans ce délais					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**TRANSPORT LOGISTIQUE**					**Note**
Cellule de transport	Utilisation de [redacted], en tant que service de transport mondial Teva pour l'expédition de produits finis.					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**ENTREPOT**					**Note**
Entrepot	[redacted]					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

Impact de la rupture dans le temps

		Note	Définitions
IMPACT DANS LE TEMPS SELON LES ELEMENTS DE FRAGILITE IDENTIFIES	Faible	☑ 1	Impact à court terme (<3 mois)
	Moyen	☐ 2	Impact à moyen terme (3 à 6 mois)
	Elevé	☐ 3	Impact à long terme (>6 mois)

Le critère T est La cotation pour évaluer le critère « impact de l'élément de fragilité dans le temps en cas de rupture	1

4. NIVEAU DE RISQUE EN CAS DE RUPTURE

Le niveau de risque permet de prioriser les mesures à prendre visant à prévenir et à gérer les ruptures de stock des produits MITM. Il se calcule à partir du produit des critères « criticité » (C), «impact de la rupture dans le temps» (T) et « impact de la rupture selon la répartition du marché » (M) (ANNEXE 1). Si l'un des élément de fragilité détecté obtient une note supérieure à 9, alors nous appliquons le pack MITM. Le pack MITM regroupe un ensemble d'actions de prévention, de limitation et d'atténuation du risque de rupture. Il concerne l'ensemble des collaborateurs TEVA.

NIVEAU DE RISQUE	Note	Actions	Définition Criticité (seuil=9)
Niveau de risque élevé	☐ 9-72	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP et application du pack MITM	Critique
Niveau de risque existant	☑ 1-8	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP	Non Critique

5. CONCLUSION

5.1 JUSTIFICATION MITM

CRITERES DE SELECTION	OUI	NON
MITM appartenant à une classe ATC du décret	☑	☐
MITM avec un part de marché >40% pour la ville ou >20% pour l'hôpital	☑	☐
MITM avec moins de 2 alternatives thérapeutiques sur le marché français	☑	☐
MITM appartenant aux cas particuliers	☐	☑

5.2 JUSTIFICATION PGP

CONCLUSION	OUI	NON
Produit MITM	☑	☐
Niveau de risque critique	☐	☑
Produit sous PGP renforcé	☑	☐

5.3 CONCLUSION ET PLAN D'ACTION

Historique	version 3 : MAJ 2022

Action à mettre en place en amont de toute rupture :

- Information disponible des MITM pour l'ensemble du personnel de Teva Santé + Global
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Processus S&OP
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des parts de marché
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des ruptures
- Stock de sécurité à 4 mois
- Documentation des sources d'importation (Pays, Volumes de commandes, Packaging)

Action à mettre en place en cas de rupture

- Diffusion de la fiche d'alternative thérapeutique
- Proposition de report vers les autres volumes disponibles.
- Contingentement ou allocations des plateformes d'achat hopitaliers
- Importation

5.4 APPROBATION

Rédacteur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.25 16:54:00 +01'00'
Vérificateur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.29 08:16:53 +01'00'
Approbateur Pharmacien Responsable	Signature numérique de Frederic Cheneau01 'Date : 2022.12.06 19:33:22 +01'00

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

ANNEXE 1: CALCUL DU NIVEAU DE RISQUE DES ELEMENTS DE FRAGILITE

ELEMENTS DE FRAGILITES ANALYSES	T	M	C	RESULTAT	REVUE RESULTAT 1	REVUE RESULTAT 2
QUALITE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Conformité de l'organisation industrielle	1	2	3	6		
Réclamations / Déviations qualité	1	2	3	6		
MA conformance	1	2	3	6		
DEMANDE MARCHE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réactivité usine en cas d'urgence marché	1	2	3	6		
Nombre d'acteurs sur le marché faible						
MATIERES PREMIERES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Fournisseur API	1	2	3	6		
Stratégie API						
Excipients						
Fiabilité API - supply . 1 = bad ; 5 = very good						
Fiabilité API - qualité. 1 = bad ; 5 = very good						
PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Stratégie	1	2	3	6		
Plusieurs équipements valides						
Articles de conditionnement						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
CONTRÔLE ET LIBERATION	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réalisation	1	2	3	6		
Lead Time						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
LOGISTIQUE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Cellule de transport	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						
ELEMENTS FRAGILES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Entrepot	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						

PLAN DE GESTION DE PENURIE

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable	MAJ	25-nov-22
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable	VERSION	3
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable		
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable		

1. INFORMATIONS GENERALES

INFORMATION LABORATOIRE	**Adresse** : Teva Santé | Cœur Défense 100-110, Esplanade du Général de Gaulle F 92931 La Défense Cedex **Pharmacien Responsable** : Frederic CHENEAU Tel: [redacted] M: [redacted] Mail : [redacted]

CODE CIS ; NL	61153021 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	67301605 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65946692 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65288721 ;	[redacted]	
DCI	Methotrexate		
CLASSE THERAPEUTIQUE	L01B	ANTIMETABOLITES	
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	94,5%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	100,0%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	1		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	99,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	84,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		

2. ORGANISATION INDUSTRIELLE

SITE SOURCE API	[redacted]
SITE DE FABRICATION	Pharmachemie, Haarlem, Pays-Bas
SITE DE CONDITIONNEMENT	[redacted]
SITE DE CONTRÔLE	[redacted]0
SITE DE LIBERATION	[redacted]

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3. ANALYSE DE RISQUE

3.1 Critère criticité Patient

GRAVITE	Note	Définitions de l'usage thérapeutique	Conséquence en cas de non disponibilité du produit
Significative	☐ 1	Autres indications	Dérangement si le patient n'est pas traité avec le produit
Moyenne	☐ 2	Aigue à court terme ou chronique à long terme	Détérioration grave mais réversible si le patient n'est pas traité avec le produit
Majeure	☑ 3	Produit médicalement nécessaire, maintien de vie du patient	Détérioration mortelle, grave ou irréversible si le patient n'est pas traité avec le produit

ALTERNATIVES THERA-PEUTIQUES	Note	Définitions
Identique	☑ 1	Produits identiques disponibles avec la même présentation
Evidente	☐ 2	Produits identiques disponibles mais dans d'autres présentations
Possible	☐ 3	Produits alternatifs disponibles : thérapie similaire
Impossible	☐ 4	Pas d'alternatives disponibles

Le critère C s'obtient en multipliant le critère gravité Patient par le critère possibilité d'alternatives thérapeutiques	3	/12

3.2. Critère Marché

nombre de jours de rupture 2021 ref1	17	nombre de jours de rupture 2021 ref2	0
nombre de jours de rupture 2022 ref1	0	nombre de jours de rupture 2022 ref2	0
nombre de jours de rupture 2021 ref3	0	nombre de jours de rupture 2021 ref4	0
nombre de jours de rupture 2022 ref3	0	nombre de jours de rupture 2022 ref4	0

Possibilité d'importation: OUI Pays d'importation DE

AMM differente mais dossier peut etre identique [redacted]

impact de la rupture selon la répartition du marché

		Note	Définitions
IMPACT DE LA RUPTURE SELON LA REPARTITION DU MARCHE M	Faible	☐ 1	Autres : La situation du marché peut supporter un phénomène de rupture ou risque de rupture.
	Elevé	☑ 2	Part de marché TEVA > 40% et/ou acteurs sur le marché < 2 : La situation du marché peut accroitre le phénomène de rupture ou risque de rupture.

Le critère M est La cotation pour évaluer le critère « impact de la rupture selon la répartition du marché »	2	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3.3.Critère Temps

Ci-dessous l'analyse de risque conduite sur les produits MITM TEVA, sur les thématiques qualité, organisationnelle, supply chain et demande marché des produits MITM, afin de déterminer le niveau de risque qu'encours le patient en cas de rupture.
Chaque thématique est évaluée selon son impact dans le temps (court terme=1, moyen terme=2, long terme=3) en cas de rupture du produit MITM.

ELEMENTS FRAGILES	QUALITE					Note
Conformité de l'organisation industrielle	[redacted]: 01/10/2021 audit acceptable					1
Réclamations / Déviations qualité	4 réclamations, 0 déviation, pas de NTM					1
MA conformance						1
ELEMENTS FRAGILES	**DEMANDE MARCHE**					**Note**
Réactivité en cas d'urgence marché	Demande leadée et maitrée par teva					1
Nombre d'acteurs sur le marché						
ELEMENTS FRAGILES	**APPROVISIONNEMENT MATIERES PREMIERES**					**Note**
Fournisseur API	[redacted]					1
Stratégie API	Stock de sécurité de 2 mois, campagne basée sur des prévisions glissantes de 12 mois					
Excipients	pas de faiblesse identifiée					
Fiabilité API - supply 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
Fiabilité API - qualité 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT**					**Note**
Stratégie	La campagne de production en vrac est faite en tenant compte de la demande globale de vrac					1
Plusieurs équipements valides	Des équipements de fabrication et d'emballage sont disponibles. Dans de nombreux cas, l'équipement est dédié, pour certaines parties des processus, nous avons un itinéraire alternatif					
Articles de conditionnement	pas de faiblesse identifiée					
Volume français sur volume annuel nombre de pays qui commandent également ces produits	7%, Plus de 20 autres pays					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**CONTRÔLE ET LIBERATION**					**Note**
Réalisation	Les tests de contrôle qualité sont gérés en interne, nous pouvons utiliser des sous-traitants en fonction du produit et de la charge de travail					1
Lead Time	10 semaines, approx 75% sont libérés dans ce délais					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**TRANSPORT LOGISTIQUE**					**Note**
Cellule de transport	Utilisation de [redacted] en tant que service de transport mondial Teva pour l'expédition de produits finis.					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**ENTREPOT**					**Note**
Entrepot	[redacted]					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

Impact de la rupture dans le temps

		Note	Définitions
IMPACT DANS LE TEMPS SELON LES ELEMENTS DE FRAGILITE IDENTIFIES	Faible	☑ 1	Impact à court terme (<3 mois)
	Moyen	☐ 2	Impact à moyen terme (3 à 6 mois)
	Elevé	☐ 3	Impact à long terme (>6 mois)

Le critère T est La cotation pour évaluer le critère « impact de l'élément de fragilité dans le temps en cas de rupture	1

4. NIVEAU DE RISQUE EN CAS DE RUPTURE

Le niveau de risque permet de prioriser les mesures à prendre visant à prévenir et à gérer les ruptures de stock des produits MITM. Il se calcule à partir du produit des critères « criticité » (C), «impact de la rupture dans le temps» (T) et « impact de la rupture selon la répartition du marché » (M) (ANNEXE 1). Si l'un des élément de fragilité détecté obtient une note supérieure à 9, alors nous appliquons le pack MITM. Le pack MITM regroupe un ensemble d'actions de prévention, de limitation et d'atténuation du risque de rupture. Il concerne l'ensemble des collaborateurs TEVA.

NIVEAU DE RISQUE	Note	Actions	Définition Criticité (seuil=9)
Niveau de risque élevé	☐ 9-72	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP et application du pack MITM	Critique
Niveau de risque existant	☑ 1-8	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP	Non Critique

5. CONCLUSION

5.1 JUSTIFICATION MITM

CRITERES DE SELECTION	OUI	NON
MITM appartenant à une classe ATC du décret	☑	☐
MITM avec un part de marché >40% pour la ville ou >20% pour l'hôpital	☑	☐
MITM avec moins de 2 alternatives thérapeutiques sur le marché français	☑	☐
MITM appartenant aux cas particuliers	☐	☑

5.2 JUSTIFICATION PGP

CONCLUSION	OUI	NON
Produit MITM	☑	☐
Niveau de risque critique	☐	☑
Produit sous PGP renforcé	☑	☐

5.3 CONCLUSION ET PLAN D'ACTION

Historique	version 3 : MAJ 2022

Action à mettre en place en amont de toute rupture :

- Information disponible des MITM pour l'ensemble du personnel de Teva Santé + Global
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Processus S&OP
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des parts de marché
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des ruptures
- Stock de sécurité à 4 mois
- Documentation des sources d'importation (Pays, Volumes de commandes, Packaging)

Action à mettre en place en cas de rupture

- Diffusion de la fiche d'alternative thérapeutique
- Proposition de report vers les autres volumes disponibles.
- Contingentement ou allocations des plateformes d'achat hopitaliers
- Importation

5.4 APPROBATION

Rédacteur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.25 16:54:00 +01'00'
Vérificateur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.29 08:16:53 +01'00'
Approbateur Pharmacien Responsable	Signature numérique de Frederic Cheneau01 'Date : 2022.12.06 19:33:22 +01'00

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

ANNEXE 1: CALCUL DU NIVEAU DE RISQUE DES ELEMENTS DE FRAGILITE

ELEMENTS DE FRAGILITES ANALYSES	T	M	C	RESULTAT	REVUE RESULTAT 1	REVUE RESULTAT 2
QUALITE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Conformité de l'organisation industrielle	1	2	3	6		
Réclamations / Déviations qualité	1	2	3	6		
MA conformance	1	2	3	6		
DEMANDE MARCHE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réactivité usine en cas d'urgence marché	1	2	3	6		
Nombre d'acteurs sur le marché faible						
MATIERES PREMIERES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Fournisseur API	1	2	3	6		
Stratégie API						
Excipients						
Fiabilité API - supply . 1 = bad ; 5 = very good						
Fiabilité API - qualité. 1 = bad ; 5 = very good						
PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Stratégie	1	2	3	6		
Plusieurs équipements valides						
Articles de conditionnement						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
CONTRÔLE ET LIBERATION	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réalisation	1	2	3	6		
Lead Time						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
LOGISTIQUE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Cellule de transport	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						
ELEMENTS FRAGILES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Entrepot	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						

PLAN DE GESTION DE PENURIE

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable	MAJ	25-nov-22
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable	VERSION	3
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable		
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable		

1. INFORMATIONS GENERALES

INFORMATION LABORATOIRE	**Adresse** : Teva Santé | Cœur Défense 100-110, Esplanade du Général de Gaulle F 92931 La Défense Cedex **Pharmacien Responsable** : Frederic CHENEAU Tel: [redacted] M: [redacted]

CODE CIS ; NL	61153021 ; [redacted]		
CODE CIS ; NL	67301605 ; [redacted]		
CODE CIS ; NL	65946692 ; [redacted]		
CODE CIS ; NL	65288721 ; [redacted]		
DCI	Methotrexate		
CLASSE THERAPEUTIQUE	L01B	ANTIMETABOLITES	
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	94,5%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	100,0%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	1		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	99,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	84,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		

2. ORGANISATION INDUSTRIELLE

SITE SOURCE API	[redacted]
SITE DE FABRICATION	Pharmachemie, Haarlem, Pays-Bas
SITE DE CONDITIONNEMENT	[redacted]
SITE DE CONTRÔLE	[redacted]
SITE DE LIBERATION	[redacted]

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3. ANALYSE DE RISQUE

3.1 Critère criticité Patient

GRAVITE	Note	Définitions de l'usage thérapeutique	Conséquence en cas de non disponibilité du produit
Significative	☐ 1	Autres indications	Dérangement si le patient n'est pas traité avec le produit
Moyenne	☐ 2	Aigue à court terme ou chronique à long terme	Détérioration grave mais réversible si le patient n'est pas traité avec le produit
Majeure	☑ 3	Produit médicalement nécessaire, maintien de vie du patient	Détérioration mortelle, grave ou irréversible si le patient n'est pas traité avec le produit

ALTERNATIVES THERA-PEUTIQUES	Note	Définitions
Identique	☑ 1	Produits identiques disponibles avec la même présentation
Evidente	☐ 2	Produits identiques disponibles mais dans d'autres présentations
Possible	☐ 3	Produits alternatifs disponibles : thérapie similaire
Impossible	☐ 4	Pas d'alternatives disponibles

Le critère C s'obtient en multipliant le critère gravité Patient par le critère possibilité d'alternatives thérapeutiques	3	/12

3.2. Critère Marché

nombre de jours de rupture 2021 ref1	17	nombre de jours de rupture 2021 ref2	0
nombre de jours de rupture 2022 ref1	0	nombre de jours de rupture 2022 ref2	0
nombre de jours de rupture 2021 ref3	0	nombre de jours de rupture 2021 ref4	0
nombre de jours de rupture 2022 ref3	0	nombre de jours de rupture 2022 ref4	0

Possibilité d'importation: OUI Pays d'importation DE

AMM differente mais dossier peut etre identique [redacted]

impact de la rupture selon la répartition du marché

		Note	Définitions
IMPACT DE LA RUPTURE SELON LA REPARTITION DU MARCHE M	Faible	☐ 1	Autres : La situation du marché peut supporter un phénomène de rupture ou risque de rupture.
	Elevé	☑ 2	Part de marché TEVA > 40% et/ou acteurs sur le marché < 2 : La situation du marché peut accroitre le phénomène de rupture ou risque de rupture.

Le critère M est La cotation pour évaluer le critère « impact de la rupture selon la répartition du marché »	2	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3.3.Critère Temps

Ci-dessous l'analyse de risque conduite sur les produits MITM TEVA, sur les thématiques qualité, organisationnelle, supply chain et demande marché des produits MITM, afin de déterminer le niveau de risque qu'encours le patient en cas de rupture.
Chaque thématique est évaluée selon son impact dans le temps (court terme=1, moyen terme=2, long terme=3) en cas de rupture du produit MITM.

ELEMENTS FRAGILES	QUALITE					Note
Conformité de l'organisation industrielle	[redacted] 01/10/2021 audit acceptable					1
Réclamations / Déviations qualité	4 réclamations, 0 déviation, pas de NTM					1
MA conformance						1
ELEMENTS FRAGILES	**DEMANDE MARCHE**					**Note**
Réactivité en cas d'urgence marché	Demande leadée et maitrée par teva					1
Nombre d'acteurs sur le marché						
ELEMENTS FRAGILES	**APPROVISIONNEMENT MATIERES PREMIERES**					**Note**
Fournisseur API	[redacted]					1
Stratégie API	Stock de sécurité de 2 mois, campagne basée sur des prévisions glissantes de 12 mois					
Excipients	pas de faiblesse identifiée					
Fiabilité API - supply 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
Fiabilité API - qualité 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT**					**Note**
Stratégie	La campagne de production en vrac est faite en tenant compte de la demande globale de vrac					1
Plusieurs équipements valides	Des équipements de fabrication et d'emballage sont disponibles. Dans de nombreux cas, l'équipement est dédié, pour certaines parties des processus, nous avons un itinéraire alternatif					
Articles de conditionnement	pas de faiblesse identifiée					
Volume français sur volume annuel nombre de pays qui commandent également ces produits	7%, Plus de 20 autres pays					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**CONTRÔLE ET LIBERATION**					**Note**
Réalisation	Les tests de contrôle qualité sont gérés en interne, nous pouvons utiliser des sous-traitants en fonction du produit et de la charge de travail					1
Lead Time	10 semaines, approx 75% sont libérés dans ce délais					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**TRANSPORT LOGISTIQUE**					**Note**
Cellule de transport	Utilisation de [redacted] en tant que service de transport mondial Teva pour l'expédition de produits finis.					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**ENTREPOT**					**Note**
Entrepot	[redacted]					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

Impact de la rupture dans le temps

		Note	Définitions
IMPACT DANS LE TEMPS SELON LES ELEMENTS DE FRAGILITE IDENTIFIES	Faible	☑ 1	Impact à court terme (<3 mois)
	Moyen	☐ 2	Impact à moyen terme (3 à 6 mois)
	Elevé	☐ 3	Impact à long terme (>6 mois)

Le critère T est La cotation pour évaluer le critère « impact de l'élément de fragilité dans le temps en cas de rupture	1

4. NIVEAU DE RISQUE EN CAS DE RUPTURE

Le niveau de risque permet de prioriser les mesures à prendre visant à prévenir et à gérer les ruptures de stock des produits MITM. Il se calcule à partir du produit des critères « criticité » (C), «impact de la rupture dans le temps» (T) et « impact de la rupture selon la répartition du marché » (M) (ANNEXE 1). Si l'un des élément de fragilité détecté obtient une note supérieure à 9, alors nous appliquons le pack MITM. Le pack MITM regroupe un ensemble d'actions de prévention, de limitation et d'atténuation du risque de rupture. Il concerne l'ensemble des collaborateurs TEVA.

NIVEAU DE RISQUE	Note	Actions	Définition Criticité (seuil=9)
Niveau de risque élevé	☐ 9-72	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP et application du pack MITM	Critique
Niveau de risque existant	☑ 1-8	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP	Non Critique

5. CONCLUSION

5.1 JUSTIFICATION MITM

CRITERES DE SELECTION	OUI	NON
MITM appartenant à une classe ATC du décret	☑	☐
MITM avec un part de marché >40% pour la ville ou >20% pour l'hôpital	☑	☐
MITM avec moins de 2 alternatives thérapeutiques sur le marché français	☑	☐
MITM appartenant aux cas particuliers	☐	☑

5.2 JUSTIFICATION PGP

CONCLUSION	OUI	NON
Produit MITM	☑	☐
Niveau de risque critique	☐	☑
Produit sous PGP renforcé	☑	☐

5.3 CONCLUSION ET PLAN D'ACTION

Historique	version 3 : MAJ 2022

Action à mettre en place en amont de toute rupture :

- Information disponible des MITM pour l'ensemble du personnel de Teva Santé + Global
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Processus S&OP
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des parts de marché
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des ruptures
- Stock de sécurité à 4 mois
- Documentation des sources d'importation (Pays, Volumes de commandes, Packaging)

Action à mettre en place en cas de rupture

- Diffusion de la fiche d'alternative thérapeutique
- Proposition de report vers les autres volumes disponibles.
- Contingentement ou allocations des plateformes d'achat hopitaliers
- Importation

5.4 APPROBATION

Rédacteur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.25 16:54:00 +01'00'
Vérificateur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.29 08:16:53 +01'00'
Approbateur Pharmacien Responsable	Signature numérique de Frederic Cheneau01 'Date : 2022.12.06 19:33:22 +01'00

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

ANNEXE 1: CALCUL DU NIVEAU DE RISQUE DES ELEMENTS DE FRAGILITE

ELEMENTS DE FRAGILITES ANALYSES	T	M	C	RESULTAT	REVUE RESULTAT 1	REVUE RESULTAT 2
QUALITE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Conformité de l'organisation industrielle	1	2	3	6		
Réclamations / Déviations qualité	1	2	3	6		
MA conformance	1	2	3	6		
DEMANDE MARCHE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réactivité usine en cas d'urgence marché	1	2	3	6		
Nombre d'acteurs sur le marché faible						
MATIERES PREMIERES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Fournisseur API	1	2	3	6		
Stratégie API						
Excipients						
Fiabilité API - supply . 1 = bad ; 5 = very good						
Fiabilité API - qualité. 1 = bad ; 5 = very good						
PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Stratégie	1	2	3	6		
Plusieurs équipements valides						
Articles de conditionnement						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
CONTRÔLE ET LIBERATION	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réalisation	1	2	3	6		
Lead Time						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
LOGISTIQUE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Cellule de transport	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						
ELEMENTS FRAGILES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Entrepot	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						

PLAN DE GESTION DE PENURIE

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable	MAJ	25-nov-22
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable	VERSION	3
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable		
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable		

1. INFORMATIONS GENERALES

INFORMATION LABORATOIRE	**Adresse** : Teva Santé | Cœur Défense 100-110, Esplanade du Général de Gaulle F 92931 La Défense Cedex **Pharmacien Responsable** : Frederic CHENEAU Tel: [redacted] M: [redacted] Mail : [redacted]

CODE CIS ; NL	61153021 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	67301605 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65946692 ;	[redacted]	
CODE CIS ; NL	65288721 ;	[redacted]	
DCI	Methotrexate		
CLASSE THERAPEUTIQUE	L01B	ANTIMETABOLITES	
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	94,5%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	100,0%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	1		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	99,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Ville)	0,0%	UCD Eq.	GERS Hôpital 03/2022
PART DE MARCHE / UNITE / SOURCE (Hopital)	84,6%		
NOMBRE D'ACTEURS SUR LE MARCHE	2		
CANAL DE DISTRIBUTION	Hopital		

2. ORGANISATION INDUSTRIELLE

SITE SOURCE API	[redacted]
SITE DE FABRICATION	Pharmachemie, Haarlem, Pays-Bas
SITE DE CONDITIONNEMENT	[redacted]
SITE DE CONTRÔLE	[redacted]
SITE DE LIBERATION	[redacted]

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3. ANALYSE DE RISQUE

3.1 Critère criticité Patient

GRAVITE	Note	Définitions de l'usage thérapeutique	Conséquence en cas de non disponibilité du produit
Significative	☐ 1	Autres indications	Dérangement si le patient n'est pas traité avec le produit
Moyenne	☐ 2	Aigue à court terme ou chronique à long terme	Détérioration grave mais réversible si le patient n'est pas traité avec le produit
Majeure	☑ 3	Produit médicalement nécessaire, maintien de vie du patient	Détérioration mortelle, grave ou irréversible si le patient n'est pas traité avec le produit

ALTERNATIVES THERA-PEUTIQUES	Note	Définitions
Identique	☑ 1	Produits identiques disponibles avec la même présentation
Evidente	☐ 2	Produits identiques disponibles mais dans d'autres présentations
Possible	☐ 3	Produits alternatifs disponibles : thérapie similaire
Impossible	☐ 4	Pas d'alternatives disponibles

Le critère C s'obtient en multipliant le critère gravité Patient par le critère possibilité d'alternatives thérapeutiques	3	/12

3.2. Critère Marché

nombre de jours de rupture 2021 ref1	17	nombre de jours de rupture 2021 ref2	0
nombre de jours de rupture 2022 ref1	0	nombre de jours de rupture 2022 ref2	0
nombre de jours de rupture 2021 ref3	0	nombre de jours de rupture 2021 ref4	0
nombre de jours de rupture 2022 ref3	0	nombre de jours de rupture 2022 ref4	0

Possibilité d'importation: OUI Pays d'importation DE

AMM differente mais dossier peut etre identique : [redacted]

impact de la rupture selon la répartition du marché

		Note	Définitions
IMPACT DE LA RUPTURE SELON LA REPARTITION DU MARCHE M	Faible	☐ 1	Autres : La situation du marché peut supporter un phénomène de rupture ou risque de rupture.
	Elevé	☑ 2	Part de marché TEVA > 40% et/ou acteurs sur le marché < 2 : La situation du marché peut accroitre le phénomène de rupture ou risque de rupture.

Le critère M est La cotation pour évaluer le critère « impact de la rupture selon la répartition du marché »	2	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

3.3.Critère Temps

Ci-dessous l'analyse de risque conduite sur les produits MITM TEVA, sur les thématiques qualité, organisationnelle, supply chain et demande marché des produits MITM, afin de déterminer le niveau de risque qu'encours le patient en cas de rupture.
Chaque thématique est évaluée selon son impact dans le temps (court terme=1, moyen terme=2, long terme=3) en cas de rupture du produit MITM.

ELEMENTS FRAGILES	QUALITE					Note
Conformité de l'organisation industrielle	[redacted] 01/10/2021 audit acceptable					1
Réclamations / Déviations qualité	4 réclamations, 0 déviation, pas de NTM					1
MA conformance						1
ELEMENTS FRAGILES	**DEMANDE MARCHE**					**Note**
Réactivité en cas d'urgence marché	Demande leadée et maitrée par teva					1
Nombre d'acteurs sur le marché						
ELEMENTS FRAGILES	**APPROVISIONNEMENT MATIERES PREMIERES**					**Note**
Fournisseur API	[redacted]					1
Stratégie API	Stock de sécurité de 2 mois, campagne basée sur des prévisions glissantes de 12 mois					
Excipients	pas de faiblesse identifiée					
Fiabilité API - supply 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
Fiabilité API - qualité 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT**					**Note**
Stratégie	La campagne de production en vrac est faite en tenant compte de la demande globale de vrac					1
Plusieurs équipements valides	Des équipements de fabrication et d'emballage sont disponibles. Dans de nombreux cas, l'équipement est dédié, pour certaines parties des processus, nous avons un itinéraire alternatif					
Articles de conditionnement	pas de faiblesse identifiée					
Volume français sur volume annuel nombre de pays qui commandent également ces produits	7%, Plus de 20 autres pays					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**CONTRÔLE ET LIBERATION**					**Note**
Réalisation	Les tests de contrôle qualité sont gérés en interne, nous pouvons utiliser des sous-traitants en fonction du produit et de la charge de travail					1
Lead Time	10 semaines, approx 75% sont libérés dans ce délais					
Fabilité des process 1 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**TRANSPORT LOGISTIQUE**					**Note**
Cellule de transport	Utilisation de [redacted] en tant que service de transport mondial Teva pour l'expédition de produits finis.					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	
ELEMENTS FRAGILES	**ENTREPOT**					**Note**
Entrepot	[redacted]					1
Fiabilité 0 = bad ; 5 = very good	1	2	3	4	5	

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

Impact de la rupture dans le temps

		Note	Définitions
IMPACT DANS LE TEMPS SELON LES ELEMENTS DE FRAGILITE IDENTIFIES	Faible	☑ 1	Impact à court terme (<3 mois)
	Moyen	☐ 2	Impact à moyen terme (3 à 6 mois)
	Elevé	☐ 3	Impact à long terme (>6 mois)

Le critère T est La cotation pour évaluer le critère « impact de l'élément de fragilité dans le temps en cas de rupture	1

4. NIVEAU DE RISQUE EN CAS DE RUPTURE

Le niveau de risque permet de prioriser les mesures à prendre visant à prévenir et à gérer les ruptures de stock des produits MITM. Il se calcule à partir du produit des critères « criticité » (C), «impact de la rupture dans le temps» (T) et « impact de la rupture selon la répartition du marché » (M) (ANNEXE 1). Si l'un des élément de fragilité détecté obtient une note supérieure à 9, alors nous appliquons le pack MITM. Le pack MITM regroupe un ensemble d'actions de prévention, de limitation et d'atténuation du risque de rupture. Il concerne l'ensemble des collaborateurs TEVA.

NIVEAU DE RISQUE	Note	Actions	Définition Criticité (seuil=9)
Niveau de risque élevé	☐ 9-72	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP et application du pack MITM	Critique
Niveau de risque existant	☑ 1-8	Actions correctives revues à chaque réunion du comité PGP	Non Critique

5. CONCLUSION

5.1 JUSTIFICATION MITM

CRITERES DE SELECTION	OUI	NON
MITM appartenant à une classe ATC du décret	☑	☐
MITM avec un part de marché >40% pour la ville ou >20% pour l'hôpital	☑	☐
MITM avec moins de 2 alternatives thérapeutiques sur le marché français	☑	☐
MITM appartenant aux cas particuliers	☐	☑

5.2 JUSTIFICATION PGP

CONCLUSION	OUI	NON
Produit MITM	☑	☐
Niveau de risque critique	☐	☑
Produit sous PGP renforcé	☑	☐

5.3 CONCLUSION ET PLAN D'ACTION

Historique	version 3 : MAJ 2022

Action à mettre en place en amont de toute rupture :

- Information disponible des MITM pour l'ensemble du personnel de Teva Santé + Global
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Processus S&OP
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des parts de marché
- Vigilance accrue pour la spécialité lors Suivi des ruptures
- Stock de sécurité à 4 mois
- Documentation des sources d'importation (Pays, Volumes de commandes, Packaging)

Action à mettre en place en cas de rupture

- Diffusion de la fiche d'alternative thérapeutique
- Proposition de report vers les autres volumes disponibles.
- Contingentement ou allocations des plateformes d'achat hopitaliers
- Importation

5.4 APPROBATION

Rédacteur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.25 16:54:00 +01'00'
Vérificateur	[redacted] Signature numérique de [redacted] Date : 2022.11.29 08:16:53 +01'00'
Approbateur Pharmacien Responsable	Signature numérique de Frederic Cheneau01 'Date : 2022.12.06 19:33:22 +01'00

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable	MAJ	25/11/2022
	VERSION	3

ANNEXE 1: CALCUL DU NIVEAU DE RISQUE DES ELEMENTS DE FRAGILITE

ELEMENTS DE FRAGILITES ANALYSES	T	M	C	RESULTAT	REVUE RESULTAT 1	REVUE RESULTAT 2
QUALITE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Conformité de l'organisation industrielle	1	2	3	6		
Réclamations / Déviations qualité	1	2	3	6		
MA conformance	1	2	3	6		
DEMANDE MARCHE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réactivité usine en cas d'urgence marché	1	2	3	6		
Nombre d'acteurs sur le marché faible						
MATIERES PREMIERES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Fournisseur API	1	2	3	6		
Stratégie API						
Excipients						
Fiabilité API - supply . 1 = bad ; 5 = very good						
Fiabilité API - qualité. 1 = bad ; 5 = very good						
PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Stratégie	1	2	3	6		
Plusieurs équipements valides						
Articles de conditionnement						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
CONTRÔLE ET LIBERATION	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Réalisation	1	2	3	6		
Lead Time						
Fabilité des process. 1 = bad ; 5 = very good						
LOGISTIQUE	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Cellule de transport	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						
ELEMENTS FRAGILES	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**	**Note**
Entrepot	1	2	3	6		
Fiabilité. 0 = bad ; 5 = very good						

FORM-001769984

Plan de gestion des pénuries

METHOTREXATE VIATRIS_100 mg_ml_solution injectable_version 5_67217445

1. Informations générales / General information

Nom et adresse de l'exploitant :	**Pharmacien Responsable :**
VIATRIS SANTE 1 rue de Turin 69007 Lyon	Nom : Anne Yvon Tél : [redacted] Tél portable : [redacted] Adresse électronique : [redacted]

Dénomination Commune Internationale (DCI)/ International Nonproprietary Name (INN) **:**

Methotrexate

Classe thérapeutique (code ATC) / Therapeutic class :

L01B - ANTIMETABOLITES

Indication(s) thérapeutique(s) (y compris les indications non MITM et les usages hors AMM justifiés, le cas échéant ; les indications pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable sont notées / Therapeutic indication(s): (including non-MITM indication(s) and justified off-label use(s), if necessary)

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.

Ostéosarcomes.

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) (préciser, le cas échéant, la ou les population(s) particulièrement exposée(s))/ Impact on patient if OOS (including indirect impact, if impacting the organization of care) (specify, if necessary, the particularly exposed populations) :

Mise en jeu du pronostic vital à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI

Mise en jeu du pronostic vital à moyen terme (semaines ou mois) : OUI

Perte de chance au regard de la gravité ou potentiel évolutif de la maladie : OUI

Impact potentiel de la rupture :

Les indications concernées engagent le pronostic vital du patient et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Alternatives thérapeutiques :

Médicaments du même groupe au Répertoire (méthotrexate), ou les médicaments à même visée thérapeutique.

Le choix de l'alternative thérapeutique devra être spécifique à chaque patient et basé sur l'état des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que le type de cancer et sa localisation.

En cas de stock insuffisant de méthotrexate, un autre protocole sera sélectionné en accord avec le médecin oncologue et les recommandations d'experts pour chaque situation.

Dans l'indication AAC/RTU de prise en charge de la GEU, le recours à un traitement chirurgical de préférence par coelioscopie sera envisagé.

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) / Usage out of the MAA indications documented**:**

Médicament sous AAC / RTU dans l'indication de traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).

FORM-001769984

Dénomination exacte du produit (selon l'AMM) et présentation(s) (codes CIP) et distribution en France de la spécialité / Name of product (according to the MA) and presentation(s) (CIP codes) :/ Distribution of the specialty in France**:**

Dénomination de l'AMM	**Présentation**	**CIS**	**CIP 13**	**Code Article**	**Stock de sécurité** [1]	**Ventes Moyennes Mensuelles (unités)**	**Distribution en Ville**	**PDM ville**	**Ventes moyennes mensuelles ville (unités)**	**Distribution à l'hôpital**	**PDM hôpital**	**Ventes moyennes mensuelles hôpital (unités)**	**Distribution hors France de la même spécialité** **UE**	**Distribution hors France de la même spécialité** **hors UE**
METHOTREXATE VIATRIS 100 mg-ml, solution injectable	10 flacon(s) en verre de 50 ml	67217445	3400956424306	400005704	4	[redacted]	NON	NA	NA	OUI	19%	[redacted]	NON	NA
METHOTREXATE VIATRIS 100 mg-ml, solution injectable	10 flacon(s) en verre de 10 ml	67217445	3400956810680	400005702	4	[redacted]	NON	NA	NA	OUI	47%	[redacted]	NON	NA

[1] Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

2. **Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture ou une rupture /** Elements of fragility identified with the risk analysis

Site de fabrication de la substance active	[redacted]
Site(s) de fabrication du produit fini	Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH (Wolfratshausen - DE) : DE
Site(s) de conditionnement	[redacted]
Site(s) de contrôle	[redacted]
Site(s) de libération	[redacted]
Site(s) de stockage/ distribution	[redacted]
Autre(s)	NA

A. Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et autres composants critiques de la spécialité / Supply (all critical components) :

NA

B. Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini (étapes critiques, points de fragilité, sous-traitance) / Critical stages of the manufacturing / points of fragility / Subcontracting **:**

NA

C. Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini (fragmentation de la chaîne de fabrication, logistique, …) / Fragmentation of the manufacturing chain / logistics … :

NA

D. Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes…) / Elements of market / variability / seasonality / volumes … :

NA

Conclusion formalisée sur les risques identifiés et risque résiduel acceptable / Formalized conclusion on the identified risks / acceptable residual risk :

Risque acceptable à ce jour. Transfert de la production vers un site interne en cours.

3. **Moyens de maitrise prévus pour lutter contre les risques de rupture (surveillance et prévention) / Means of control planned to fight against the shortage risks (monitoring and prevention)**

➢ **Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage** / Stock intended for the national market Les stocks de sécurité pour le marché national sont définis en application du Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national *(voir tableau des présentations section 1 de ce document).*
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)** Other production site of raw materials product: NA
➢ **Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt** / Other production site of finished product: Production en cours de transfert vers le site interne : [redacted] Dépôt de la variation prévu en juillet 2022 et implémentation du changement prévu en mai 2023.
➢ **Autres mesures de prévention en place ou envisagées/** Other prevention measures in place or planned Transfert de la production vers un site interne en cours, implémentation prévue en mai 2023.

4. Mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture / Management measures in case of shortage

Actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement si celle-ci devenait effective / Actions which could be implemented to compensate an effective OOS :

Contingentement (quantitatif, qualitatif) / Quota system (quantitative, qualitative)

- Préciser / Specify : Contingentement quantitatif ou qualitatif à mettre en place selon la durée prévue de la rupture en concertation avec l'ANSM.

Restriction ou modification du circuit de distribution/ Limitation or modification of distribution

- Préciser / Specify : Arrêt des ventes export depuis le marché France.

Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Re-mobilization of stocks

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Dépannage d'urgence / Emergency Service

- Préciser / Specify : Mis en place en cas de besoin et en concertation avec l'ANSM.

Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée/ Transfer to other dosages or other available forms of the specialty concerned

- Préciser / Specify : Possibilité de report vers les spécialités de références et autres médicaments génériques du même groupe décrits dans le paragraphe « alternatives thérapeutique ».

Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation) / Possibility of using available stocks of a comparable specialty initially intended for other EU or non-EU markets, for the French market

- Préciser / Specify : Une analyse des alternatives disponibles en fonction des stocks des différents pays commercialisant une spécialité identique ou similaire pourra être réalisée au regard de la situation globale du marché lors de l'identification d'un risque de rupture ou d'une rupture.

Mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM réalisées en concertation avec l'ANSM / Complementary measures of communication to the ANSM declaration :

- Préciser / Specify : Une communication à la cible adaptée sera réalisée en concertation avec l'ANSM (Publication fiche RS sur le site de l'ANSM, DP-Ruptures, Lettre d'information aux professionnels de santé).

Autre / Other

- Préciser / Specify : Mailing / Mailing, Q/R Q/A, selon la situation.

5. Historique/ Historic

Antécédents de ruptures et de risques de ruptures au cours des deux dernières années / History of shortages situations on the last 2 years.
0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2019 sur cette référence.
4 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2020 sur cette référence.
0 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2021 sur cette référence.
1 rupture(s) déclarée(s) sur l'année 2022 sur cette référence.

Version/ Version	**Année/** Year	**Historique des modifications du PGP/** History of changes
4	2021	Mise à jour du PGP sur la nouvelle trame et actualisation des données annuelles.
5	2022	Mise à jour du PGP sur la nouvelle trame et actualisation des données annuelles.

Signatures / Signatures	
Rédigé par :	[redacted]
Revu par :	[redacted]
Approuvé par le Pharmacien Responsable :	Anne Yvon