

# Master en Pharmacie

## Travail Personnel de Recherche

### Rupture d'approvisionnement en médicaments : état des lieux et optimisation de leur gestion

Présenté à la

Faculté des sciences de  
L'Université de Genève

Par

**Dakhlia Meriem**

Unité de recherche  
Pharmacie hospitalière

Directeur de l'unité  
Prof Pascal Bonnabry

Autres responsables

Dr Cyril Stucki

## RESUME

**Introduction :** En l'absence de médicaments, l'hôpital peut se retrouver face à des situations très critiques, compromettant ainsi la santé des patients. Depuis plusieurs années, le nombre de ruptures connaît une forte croissance et touche de plus en plus de pays. Les ruptures affectent certains types de médicaments plus que d'autres et certains médicaments touchés peuvent être plus critiques que d'autres. Les objectifs de ce travail sont dans un premier temps de comprendre les paramètres qui influent sur la survenue des ruptures puis dans un deuxième temps de proposer un outil pour diminuer ce risque.

**Méthode :** Un état des lieux des ruptures survenues aux hôpitaux universitaires de Genève (HUG) sur les quatre dernières années sera réalisé. Les médicaments en rupture seront fournis à travers une base de données des HUG. Ensuite, les ruptures seront segmentées selon certains critères : forme galénique, classification selon le code ATC (anatomique thérapeutique et chimique), type de médicament (original ou générique), prix, méthode de fabrication, structure du fournisseur, fréquence de consommation, appartenance du médicament à une gamme et durée de la rupture. Des interviews avec des fournisseurs seront effectués afin de comprendre les stratégies qui entourent ce phénomène. Une fois que les données seront récoltées des statistiques seront réalisées afin de déterminer le poids de chaque caractéristique. Par la suite, la réalisation d'un moyen de prédiction des ruptures par le biais d'une méthode basée sur des modèles mathématiques sera effectuée. La méthode choisie pour ce travail est le machine learning. Les médicaments analysés dans la première partie du travail comprennent uniquement ceux ayant eu des ruptures. Or pour la réalisation de ce type de modèle, un deuxième groupe de médicament doit être analysé : ceux n'ayant jamais connu de rupture. Cela permettra à l'algorithme du machine learning de comprendre quels sont les facteurs en lien avec les ruptures. Pour ce faire, les médicaments n'ayant pas connu de rupture sur cette période d'études seront classifiés de la même sorte que ceux du premier groupe. Ensuite, à l'aide d'expert en informatique, cette base de données est intégrée dans l'algorithme du machine learning qui fournit plusieurs modélisations possibles. Trois modèles seront sélectionnés dans cette étude. Les modèles ressortent dans un premier temps les attributs les plus importants pour la survenue des ruptures. Dans un deuxième temps, l'algorithme, une fois entraîné sur les données qui lui ont été fournies est capable de prédire le risque de rupture pour chaque médicament à travers chacun des modèles. Cet outil sera testé sur cinq médicaments ayant eu une rupture non prise en compte dans cette étude afin d'estimer sa qualité de prédiction. Un algorithme d'aide à la décision sera mis en place à l'issue de ce travail afin d'orienter les décisions prises en fonction de ce qui a été prédit par les modèles.

**Résultats :** Le nombre total de ruptures sur la période d'études compte 1719 médicaments. Plus de la moitié des médicaments reportés en rupture font partis des cinq classes suivantes par ordre d'importance : système nerveux, sang, anti-infectieux, appareil digestif et système cardiovasculaire. Le nombre de ruptures a connu une augmentation de 7% de l'année 2015 à l'année 2018. 48% des médicaments en rupture sont des produits injectables et 23% sont des comprimés. 32% des ruptures ont été engendrées par une structure de type multinationale et 26% par une de type familial. 55% des ruptures ont été occasionnées par des molécules qui ne sont plus protégées par un brevet et 11% par des génériques. 85% des ruptures comptent des médicaments avec un prix inférieur à 100 francs.

Les interviews avec les fournisseurs montrent que les industries accordant de l'importance à l'investissement dans la production présentent moins de pénuries que les autres. Les petites structures avec un nombre de références de produits élevées sont plus à risque de faire des ruptures.

Les trois modèles obtenus par le machine learning font ressortir des attributs communs tels que : « fournisseur Bichsel » « prix » et « fréquence de consommation ». Ces facteurs sont considérés par les modèles comment pouvant influencer les ruptures.

Les ruptures testées par les différents modèles montrent qu'un seul modèle sur trois ne prédit pas la rupture pour un médicament. Les quatre autres médicaments ont été prédits par les trois modèles.

**Conclusion :** L'analyse locale au sein des HUG a permis de mieux catégoriser les ruptures et comprendre certains paramètres liés à la survenue de celles-ci. Les résultats obtenus par le biais du machine learning confirment certains éléments retrouvés dans l'analyse. D'autres caractéristiques en revanche n'ont pu être retrouvées que par le machine learning et n'ont pas été relevées dans l'analyse humaine. L'idée d'un modèle mathématique de prédiction pour les ruptures semble être un bon moyen pour l'anticipation de celles-ci. Le choix de l'élaboration d'un algorithme décisionnel à l'issue de ce type d'étude permet de confronter les résultats issus de modèles basés sur la technologie aux décisions prises par les humains.

## REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef des hôpitaux universitaires de Genève, pour son accueil au sein de la pharmacie et pour m'avoir donné l'occasion de réaliser ce travail.

Je souhaiterais remercier le Dr Cyril Stucki pour m'avoir prodigué tous les conseils nécessaires à la réalisation de ce travail ainsi que pour sa relecture attentive.

Je remercie tous les collaborateurs de la pharmacie des HUG pour leur accueil.

Je remercie également toutes les industries qui ont pris part à ce travail en acceptant de répondre à mes questions.

Merci à mon ami Taha, pour toute son aide avec la partie informatique du travail.

Je tenais également à remercier le Professeur Farshid Sadeghipour pour avoir accepté d'être membre du jury de ce travail.

## Tables des matières

1	Introduction.....	1
1.1.	Rupture d’approvisionnement en médicaments.....	1
1.1.1.	Définition d’une rupture en médicament.....	1
1.1.2.	Médicaments essentiels.....	1
1.2.	Pénurie de médicament : Historique et statistique dans le monde.....	1
1.3.	Croissance et conséquences économiques des pénuries.....	2
1.4.	Impact sur la sécurité des patients.....	2
1.5.	Médicaments concernés par la pénurie.....	3
1.5.1.	Classes médicamenteuses.....	3
1.5.2.	Type de médicaments en rupture.....	3
1.6.	Prévalence et charge de travail supplémentaire fournies par le personnel.....	4
1.7.	Facteurs liés à l’apparition des ruptures médicamenteuses.....	4
1.7.1.	Offres et demandes : fluctuations et impact sur la chaîne d’approvisionnement.....	5
1.7.2.	Médicament : un marché unique.....	5
1.7.3.	Facteur économique.....	5
1.7.4.	Provenance de la matière première et réglementation.....	5
1.7.5.	Complexité de la chaîne d’approvisionnement.....	6
1.8.	Approvisionnement du marché Suisse.....	6
1.9.	Moyens mis en œuvre contre la rupture en approvisionnement.....	7
1.9.1.	Directives concernant les pénuries.....	7
2.	Méthode.....	7
2.1.	Description du projet :.....	7
2.2.	Analyse du fichier des ruptures des HUG.....	8
2.2.1.	Organisation de la base de données.....	8
2.2.2.	Choix des attributs.....	8
2.2.3.	Résultats du fichier des ruptures.....	10
2.3.	Interview avec les fournisseurs.....	10
2.3.1.	Choix des questions.....	11
2.3.2.	Choix des fournisseurs.....	11
2.4.	Elaboration d’un modèle de prévision.....	11
2.4.1.	Choix du modèle d’étude.....	11
2.4.2.	L’utilisation du machine learning pour traiter les données catégorielles.....	11
2.4.3.	Analyse du deuxième groupe de médicament : pas en rupture.....	12
2.4.4.	Variables catégorielles.....	12
2.5.	Étapes de l’élaboration du modèle.....	12
2.5.1.	Essai du modèle sur les ruptures survenues aux HUG.....	14
2.6.	Solution pour les différents types de risques : création d’un algorithme décisionnel	14
3.	Résultats.....	14
3.1.	Analyse des ruptures aux HUG.....	14
3.1.1.	Répartition des ruptures médicamenteuses.....	14
3.1.2.	Distribution des ruptures en fonction de la classe thérapeutique.....	15
3.1.3.	Nombre total de ruptures par année.....	16
3.1.4.	Forme galénique.....	16
3.1.5.	Type de médicaments concerné par les ruptures.....	17
3.1.6.	Type de fournisseur concerné par les ruptures.....	17
3.1.7.	Répartition des ruptures en fonction des prix.....	18

3.1.8.	Fréquence de consommation.....	19
3.1.9.	Appartenance à un gamme.....	19
3.1.10.	Fabrication .....	19
3.1.11.	Durée de la rupture.....	19
3.2.	Interview fournisseur .....	19
3.3.	Modélisation des ruptures à l'aide du machine learning .....	20
3.3.1.	Résultats du deuxième groupe de médicaments .....	20
3.3.2.	Résultats obtenus par le modèle.....	20
3.4.	Test et essai du modèle sur les ruptures : .....	21
3.5.	Algorithme décisionnel.....	23
4.	Discussion.....	24
4.1.	Classification des ruptures au sein des HUG.....	24
4.1.1.	Distribution des ruptures selon le code ATC .....	24
4.1.2.	Evolution des ruptures .....	24
4.1.3.	Etude des différentes forme galénique et impact sur les ruptures .....	25
4.1.4.	Original ou générique : un lien avec les ruptures ?.....	25
4.1.5.	Répartition des ruptures entre les fournisseurs et stratégies adoptées .....	27
4.1.6.	Coût et décisions en industrie pharmaceutique.....	28
4.2.	Machine learning : un bon outil pour la prévision des ruptures ?.....	30
4.2.1.	Comparaison des résultats obtenus par les différents modèles.....	32
4.2.2.	Evaluation de la qualité du modèle prédictif .....	32
4.3.	Analyse humaine versus machine learning.....	32
4.4.	Algorithme décisionnel : création de solutions potentielles .....	33
4.5.	Forces et limitations de l'étude : .....	34
5.	Conclusion et perspectives.....	34
6.	Bibliographie.....	36
7.	Annexe .....	38

## Liste des figures

Figure 1 : Nombre de pénuries de médicaments de 2001 à 2018 aux USA (10).....	2
Figure 2 : Pourcentage de médicaments en rupture répartis selon la classification ATC (21)...	3
Figure 3 Proportions des différentes galéniques tombées en rupture aux USA en 2011 (23)....	4
Figure 4 Chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (29) .....	6
Figure 5 Récapitulatif du plan de travail.....	8
Figure 6 Schéma simplifié de l'apprentissage supervisé .....	13
Figure 7 Répartition des ruptures selon les cinq principaux code ATC .....	15
Figure 8 Nombre total de ruptures par année.....	16
Figure 9 Proportion de ruptures par forme galénique.....	16
Figure 10 Proportion de produit injectable en rupture durant la période d'étude.....	17
Figure 11 Type de médicaments en rupture.....	17
Figure 12 Distribution des ruptures selon le type de fournisseur .....	18
Figure 13 Nombre de ruptures par classe de prix .....	19
Figure 14 Classement des attributs selon le modèle extra trees classifier .....	21
Figure 15 Classement des attributs selon le modèle random forest.....	21
Figure 16 Classement des attributs selon le modèle de la régression logistique .....	21
Figure 17 Résultats obtenus par les trois modèles de prédiction .....	22
Figure 18 Matrice BCG .....	29

## Liste des tableaux

Tableau 1 Classification des prix.....	9
Tableau 2 Distribution des valeurs selon le one-hot encoding .....	13
Tableau 3 Liste des 10 premiers médicaments en rupture par ordre d'importance .....	14
Tableau 4 Distribution des ruptures selon le code ATC .....	15
Tableau 5 Cinq principales fournisseurs occasionnant les ruptures .....	18
Tableau 6 Représentation simplifiée des prédictions des modèles sur les médicaments testés	22
Tableau 7 Synthèse des différents déterminants des ruptures ressortis par les analyses.....	33

## 1 Introduction

### 1.1. Rupture d'approvisionnement en médicaments

Les ruptures en médicaments représentent un défi mondial complexe dans l'approvisionnement des systèmes de santé ainsi que pour assurer la médication et la sécurité du patient(1)(2). Les ruptures médicamenteuses sont devenues un réel problème à l'échelle mondiale dû à l'augmentation de leur fréquence d'apparition (3)(4) et de la criticité des médicaments touchés (5).

#### 1.1.1. Définition d'une rupture en médicament

Une définition uniforme d'une rupture en médicament est essentielle afin de faciliter la comparaison au niveau national et international et permettre l'élaboration de solutions potentielles. Cela permettrait également de déterminer les conditions où il est question de rupture (3).

Cependant, les ruptures ne sont pas définies de la même manière selon les différentes institutions. Par exemple, l'ASHP (société américaine des pharmaciens du régime de santé) définit une pénurie de médicaments comme étant « un problème d'approvisionnement qui affecte la manière dont un pharmacien prépare ou dispense un médicament ou qui influence les soins destinés aux patients lors d'utilisation d'alternatives thérapeutiques ». Au contraire, la FDA (l'administration fédérale des produits alimentaires et pharmaceutiques), s'intéresse uniquement « aux produits utilisés pour prévenir ou traiter une maladie grave ou une condition médicale pour laquelle il n'existe pas d'autres sources de ce produit ou d'agents alternatifs » (4).

Bien qu'il n'existe pas de définition univoque pour les ruptures de stock en médicaments, toutes les définitions mettent en avant cette situation comme étant critique, nécessitant des changements et pouvant ainsi affecter les soins des patients(2).

En Suisse, un rapport du Conseil fédéral explique qu'une rupture d'approvisionnement en médicament peut survenir à la suite d'un goulet d'étranglement entraînant une non-disponibilité du médicament pour le patient. Le retrait du marché d'un médicament constitue un cas particulier d'une rupture en approvisionnement où le fabricant arrête la production du médicament en renonçant à son AMM (autorisation de mise sur le marché) (6).

#### 1.1.2. Médicaments essentiels

Pour une optimisation de la gestion des ruptures de stock, il est important de classifier les produits dit « essentiels ». L'OMS (organisation mondiale de la santé) définit les médicaments essentiels comme étant ceux qui répondent aux besoins primaires de la population en termes de soins de santé. Les médicaments essentiels doivent pouvoir être disponibles à tout moment dans les établissements de santé fonctionnels et accessibles pour chaque individu. Cette liste est définie par chaque pays qui détermine quels médicaments est considéré comme essentiels (7).

Pour cette raison le comité de la GSASA (association suisse des pharmaciens de l'administration et d'hôpitaux) a défini les « produits essentiels » comme remplissant ces critères :

- Principe actif non interchangeable sauf circonstances particulières
- Traitement ou prophylaxie de maladies graves pour lesquelles la non-disponibilité d'une préparation peut avoir des conséquences graves pour le patient (8).

### 1.2. Pénurie de médicament : Historique et statistique dans le monde

Au courant des dernières années, le nombre de pénuries en médicaments a considérablement augmenté, en créant plusieurs défaillances au niveau du système de santé américain (9).

Le phénomène de rupture de médicaments n'est pas nouveau et est déjà implémenté dans le monde, notamment aux Etats-Unis (USA) où il est question d'une augmentation de cette problématique depuis les années 2000 (4). L'ASPH estime le nombre de pénuries à 224 durant la période de janvier 1996 à juin 2002. De même, le service d'information sur les médicaments de l'Université de l'Utah, partenaire

de l'ASHP, informe sur les statistiques suivantes : 211 pénurie de médicaments ont été répertoriés en 2010 (figure 1) (4)(10). Selon la figure 1 ci-dessous qui représente le nombre de ruptures en fonction des années, il est visible que ce dernier a connu une forte augmentation durant les années 2000 jusqu'à atteindre son maximum en 2011(10).

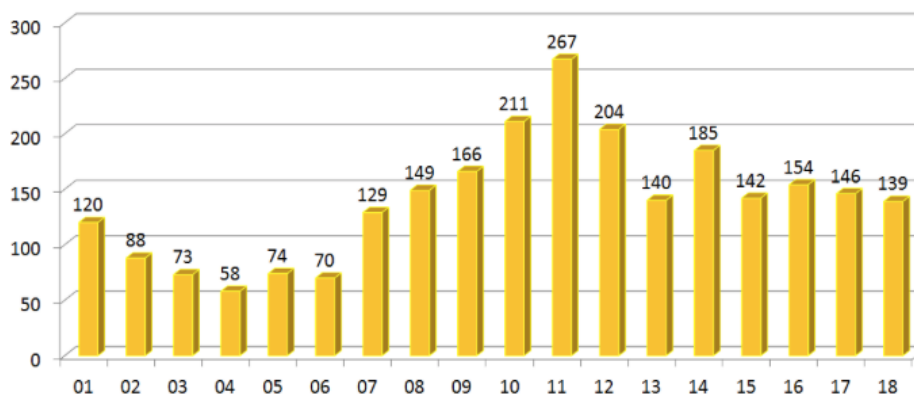


Figure 1 : Nombre de pénuries de médicaments de 2001 à 2018 aux USA (10)

Ces pénuries ont également pris de l'ampleur sur le territoire Suisse et ont connu une multiplication de leur nombre entre les années 2005 et 2012. À l'hôpital universitaire de Bâle en 2011, des pénuries de médicaments ont eu lieu impliquant 172 produits sur une durée moyenne de 21 jours (11)(12). L'association européenne des pharmaciens d'hôpitaux (EAHP) estime en 2018 que le pourcentage de personnes signalant les ruptures comme étant une contrainte en termes de délivrance des meilleurs soins aux patients ont statistiquement augmenté en comparaison à une enquête ayant eu lieu en 2014 (13).

### 1.3. Croissance et conséquences économiques des pénuries

La pénurie de médicaments est un fléau de plus en plus fréquent dans le monde, provoquant ainsi des risques sur la santé des patients qui ne reçoivent pas le bon traitement, mais aussi sur le système de santé en entraînant des coûts supplémentaires (14). En effet, une situation de pénurie peut se révéler être très coûteuse, notamment lorsque le produit de substitution est facturé à un prix supérieur à celui du médicament en rupture (15).

Selon le rapport du sommet international sur les ruptures de médicaments ayant eu lieu à Toronto au Canada en Juin 2013, les pénuries de médicaments ont triplé dans certains pays entre 2005 et 2010 (16). Les conséquences de ces pénuries de médicaments se traduisent par des coûts pouvant atteindre des centaines de millions de dollars par année et impliquant donc une charge de travail plus élevée pour le personnel médical (16).

En Suisse, l'Hôpital du Valais ne compte pas moins de 173 problèmes d'approvisionnement en 2014 dont 150 étaient dû à des ruptures par le fournisseur, 18 à un retrait du marché et 5 pour un rappel de lot. Le choix d'une alternative thérapeutique plutôt qu'une autre peut également avoir un surcoût, celui-ci était estimé à environ 90 000 francs en 2014 dont 49% était dû aux alternatives étrangères (17). L'importation de médicaments étrangers peut être une alternative lors de ruptures. Cependant, les médicaments importés sont généralement plus coûteux et pas remboursés par les caisses-maladies. Ainsi, Swissmedic et l'OFSP (office fédérale de la santé publique) devraient mettre en place des mesures qui facilitent l'accès et le remboursement des médicaments lors de ruptures (11).

### 1.4. Impact sur la sécurité des patients

Certaines erreurs médicales sont plus susceptibles de survenir lorsque les soignants doivent changer leurs habitudes de prescriptions pour des agents moins familiers. De plus, certains agents thérapeutiques nécessitent des modifications de dosage qui peuvent parfois être inhabituels ou difficiles à préparer (18).



Par ailleurs, la pénurie de certains médicaments, notamment les vaccins, sont susceptibles de remettre en cause la compliance fragile de certaines populations à la stratégie vaccinale (15).

Un exemple de l'impact des pénuries de médicaments sur la sécurité des patients est le cas de la rupture de l'agent anti-infectieux piperacillin/tazobactam (PIP). Une étude mettant en avant la relation entre la pénurie de ce médicament et une augmentation des infections par *Clostridium difficile* (CD) a été conduite dans 88 centres médicaux aux USA. Une pénurie de PIP et par conséquent une utilisation d'autres antibiotiques à haut risques ont été associés à une augmentation du taux de CD (19).

## 1.5. Médicaments concernés par la pénurie

### 1.5.1. Classes médicamenteuses

Les données disponibles dans la littérature indiquent que les produits touchés par les ruptures incluent des médicaments couramment utilisés tel que les antibiotiques, les traitements oncologiques, les médicaments cardiovasculaires et les anesthésiques (14).

De même, selon une étude réalisée aux USA de 2006 à 2011, environ 63% des médicaments en ruptures se concentraient principalement sur 5 domaines : oncologie, agents anti-infectieux, cardiovasculaire, système nerveux et modulateur de la douleur. Parmi ceux-là, plus de 80% étaient des génériques injectables. Les médicaments dirigés contre le cancer comptaient 28 des 168 produits affectant approximativement 550 000 patients par année (20).

Une étude réalisée en Europe montre que plus de 50% des ruptures signalées ont affecté des médicaments inclus dans l'une des cinq principales classes de l'ATC (anatomique thérapeutique et chimique) mentionnée dans la figure ci-dessous (21).

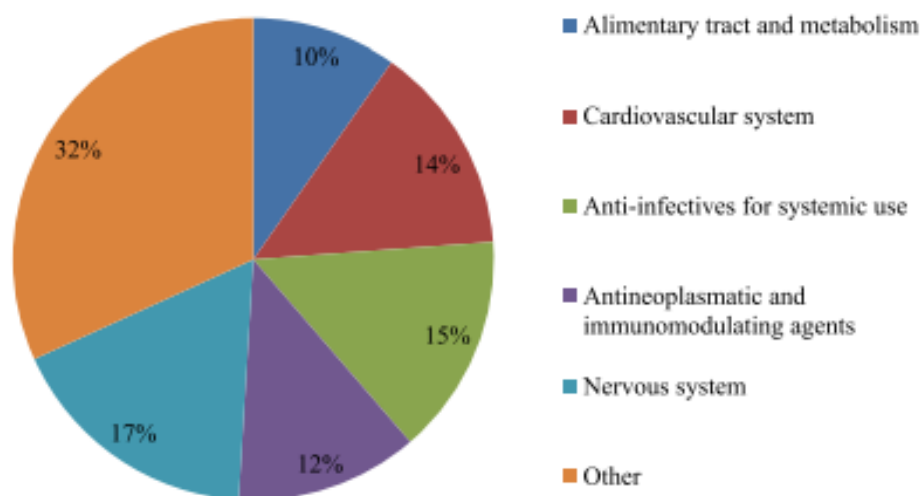


Figure 2 : Pourcentage de médicaments en rupture répartis selon la classification ATC (21)

### 1.5.2. Type de médicaments en rupture

La plupart des médicaments qui tombent en rupture impliquent des molécules qui ne sont plus protégées par un brevet ou celles avec une durée de vie définie (14). Aux USA, les génériques font partie des médicaments qui tombent le plus souvent en rupture (4). En effet, selon l'article « The drug shortage crisis in US » il est expliqué que cela est dû au fait que beaucoup de fabricants ont un intérêt financier limité à produire ce type de médicaments et qu'ils sont produits par un nombre restreints de fabricants (4). Contrairement aux médicaments génériques, les produits brevetés possèdent généralement des chaînes de fabrication de secours permettant ainsi une redondance de la production en cas de problèmes, tandis que les génériques sont fabriqués sur une seule ligne de fabrication qui est souvent utilisée pour la production d'autres agents thérapeutiques (22).

Les médicaments génériques injectables sont principalement touchés par ce problème de pénurie. Selon la liste de médicaments en pénurie établis par l'ASHP et la FDA, la moitié du marché total des produits injectables génériques y figurent (20). Selon l'article « Drug shortage : a complex health care crisis » il semblerait que les génériques injectables comptent le plus souvent un nombre restreint de fournisseurs aux USA (22). En effet, la plupart des produits injectables génériques sont principalement produits par 7 fabricants (14).

Les préparations injectables stériles font partie des médicaments qui tombent le plus en rupture, et représentent 71% des ruptures en 2011 aux USA. La distribution des différentes formes galéniques est représentée dans la figure 3 (23).

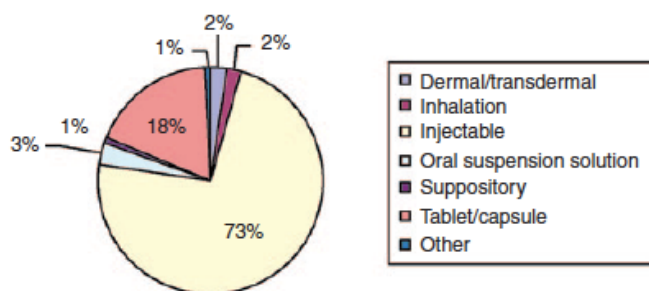


Figure 3 Proportions des différentes galéniques tombées en rupture aux USA en 2011 (23)

Cette proportion élevée peut s'expliquer par le fait que la préparation de produits stériles nécessite une fabrication hautement spécialisée qui se fait sur des lignes de production différentes des autres substances. Des modifications au niveau de la fabrication peuvent rapidement altérer le produit et ceci présente des risques pour le patient tel que la contamination ou la précipitation(23).

Les problèmes de pénuries affectent des molécules de toute génération, 50% des molécules touchées sont entrées sur le marché avant 1990 et 25% d'entre elles ont été introduites depuis les années 2000 (20).

#### 1.6. Prévalence et charge de travail supplémentaire fournies par le personnel

Il est clair que la gestion des pénuries au sein d'un établissement de santé affecte pleinement le personnel soignant et de la pharmacie, en augmentant leur charge de travail (4). Mises à part les répercussions sanitaires majeures, un gaspillage de temps médical et logistique se manifeste à tous les niveaux de la chaîne d'utilisation des médicaments (15).

En cas de changement de traitement, un travail supplémentaire est réalisé afin de s'assurer des ajustements requis pour le nouveau traitement (4). En effet, selon une large étude européenne, il a été prouvé que 21% des pharmaciens d'hôpitaux affirment gérer un tel problème tous les jours (14). De même, une enquête réalisée par l'EAHP a montré que 38% des répondants estiment vivre un problème de pénurie hebdomadaire et 35% estiment vivre ce problème au quotidien (13). Une source affirme qu'un poste de pharmacien à 40% est aujourd'hui nécessaire afin de palier à tous les problèmes d'approvisionnement ayant lieu à l'hôpital (24).

#### 1.7. Facteurs liés à l'apparition des ruptures médicamenteuses

Les causes de ruptures de médicaments ne sont pas dues à un seul élément, mais sont complexes et multidimensionnelles (16). La chaîne d'approvisionnement en médicament implique de nombreux acteurs tel que le fabricant, les grossistes, les distributeurs et l'utilisateur final (22). Ainsi, plusieurs facteurs entrent en jeu et contribuent à une défaillance dans la chaîne d'approvisionnement, mais également au niveau de la prévention de ces pénuries. Ces situations arrivent le plus souvent lorsque la demande pour un certain médicament n'est pas soutenue par l'offre existante sur le marché (22).

### 1.7.1. Offres et demandes : fluctuations et impact sur la chaîne d'approvisionnement

Certaines fluctuations inattendues au niveau de la demande peuvent impacter la disponibilité du médicament en la diminuant (14). Par exemple, lors d'un changement dans les directives d'utilisation d'un traitement tel que l'élargissement de l'indication ou l'approbation d'une nouvelle indication pour un traitement existant, la demande pour ce médicament augmente rapidement et excède l'offre disponible sur le marché ou la capacité de production d'une usine (14) (4).

La fluctuation du nombre de fournisseurs peut également impacter le marché. Si un des fournisseurs connaît une difficulté quelconque au niveau de sa chaîne d'approvisionnement, une demande accrue se fera sur les autres fournisseurs (20).

L'émergence de marché dans certains pays tel que l'Inde ou la Chine peut aussi considérablement accroître la demande. En effet certains d'entre eux ont un rôle important dans la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et de produits pharmaceutiques finis, ainsi, il faut rester vigilant face à une augmentation de la demande au niveau du marché intérieur (16).

Globalement, la prévision de la demande est un défi permanent pour tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, car elle s'appuie souvent sur les tendances saisonnières et sur des données historiques rares. Cela empêche ces parties prenantes et partenaires de pouvoir ajuster leur production et leurs stocks en conséquence pour aider à prévenir l'apparition de pénuries de médicaments (16).

### 1.7.2. Médicament : un marché unique

Le marché des médicaments ne suit pas les lois fondamentales de l'économie au niveau de l'offre et de la demande, faisant ainsi du médicament un marché unique. Contrairement au système classique qui s'applique en économie, au niveau du système de santé, le consommateur n'a peu ou pas de contrôle sur le choix d'un médicament dans un établissement de santé (18).

Il n'est donc pas comparable aux autres marchés, il n'existe pas de frein économique de la part du consommateur. Si un médicament nécessaire de première ligne est cher, il restera tout de même essentiel peu importe son prix (18). Dans ce type de marché, la demande est dite inélastique. En effet, ce n'est pas parce que le prix d'un médicament va diminuer que le patient va consommer plus. L'offre, quant à elle, est élastique et une personne concernée par sa santé achètera son médicament peu importe le prix (25).

### 1.7.3. Facteur économique

Les appels d'offres sont un moyen permettant de fixer le prix d'un produit pharmaceutique.

Le meilleur soumissionnaire selon des critères bien définis a le droit de fournir à l'ensemble du marché ces produits. Les appels d'offres sont un bon moyen pour réduire le prix d'un produit ou d'un groupe de produits, cependant cela risque de réduire le nombre de fabricants et crée donc un marché plus susceptible de provoquer des pénuries (26).

### 1.7.4. Provenance de la matière première et réglementation

Un manque de disponibilité de matières premières peut engendrer des pénuries plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'une source unique. Si cette dernière connaît un problème au niveau de la production, alors tous les fabricants du produit fini à base de cette matière première seront affectés (16). Cette dépendance à une ou peu de sources de réapprovisionnement peut être un facteur de risque provoquant une instabilité de l'offre au niveau mondial (15) (16).

La montée de médicaments et d'aliments contaminés ainsi que de médicaments contrefaits partout dans le monde a eu comme conséquence une réglementation plus stricte et des audits plus fréquents. Cette situation de contrôle peut aussi contribuer indirectement à une diminution dans le flux de production et entraîner des pénuries temporaires ou permanentes (16). Certaines données montrent que 47% à 55% des produits stérile injectables de la pénurie de 2012 à 2014 ont été fabriquées par des usines ayant reçus des lettres d'avertissement de la part de la FDA pour ne pas avoir respectés les normes de production (18)(23).

La provenance des matières premières peut également être une des causes des pénuries de médicaments. De nos jours, les économies émergentes telles que l'Inde et la Chine sont de plus en plus sollicitées dans l'approvisionnement d'IPA (14). Ces pays ont connu des tensions en répondant aux exigences locales et internationales ainsi qu'aux normes de qualité. D'autant plus que ces sources couvrent une partie importante en besoin mondiaux d'IPA, selon l'agence européenne du médicament « près de 40% des médicaments finis commercialisés dans l'Union européenne proviennent de pays tiers et 80% des fabricants de substances pharmaceutiques actives utilisées pour des médicaments disponibles en Europe sont situés en dehors de l'Union ». Ainsi, le remplacement rapide de ces sources est difficile (15) (14) (16).

Plusieurs facteurs sont déterminés dans la littérature, cependant les résultats de certaines études montrent des limitations dans l'identification de ces causes. En effet, une étude descriptive réalisée dans plusieurs hôpitaux européens dont les HUG et un canadien indique que lors de l'étude 74% des causes des ruptures ont été considérées comme inconnues. Cela peut s'expliquer par le manque de transparence des industries pharmaceutiques face à la divulgation des sites de production qui sont généralement inconnus. Ainsi, cela rend plus difficile l'anticipation des pénuries dans la pratique quotidienne (27).

### 1.7.5. Complexité de la chaîne d'approvisionnement

L'Organisation mondiale de la santé estime qu'un système d'approvisionnement fiable est un élément principal pour permettre une amélioration de l'accès aux médicaments (28). La chaîne d'approvisionnement est un système comprenant une activité entre diverses parties prenantes et représente la façon dont un produit arrive sur le marché depuis la phase de son développement (29) (6). Cela inclut toutes les activités liées à la mise sur le marché du médicament, du développement du produit jusqu'à sa livraison à l'hôpital ou au patient tel que représenté sur la figure 4 (29).

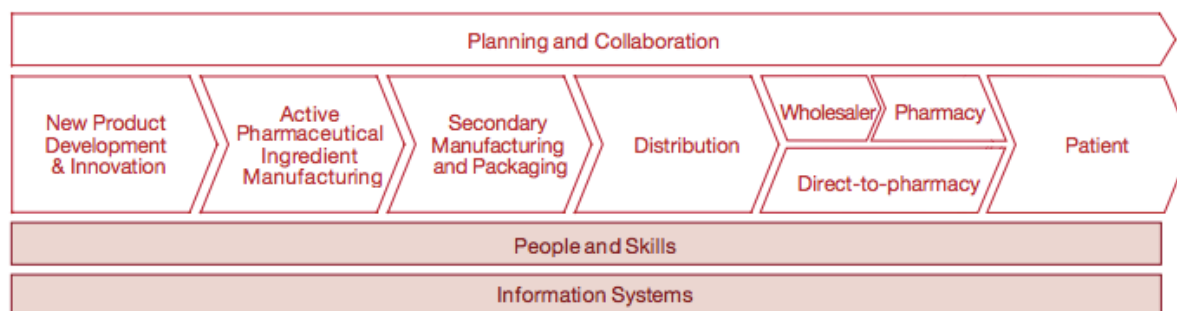


Figure 4 Chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (29)

La chaîne d'approvisionnement comprend une activité très réglementée dû à certaines procédures. Les fournisseurs de principe actif et de produit pharmaceutique doivent être enregistrés par le biais du dossier d'enregistrement (30). En Suisse tous les médicaments commercialisés doivent recevoir une AMM de l'institut Suisse des produits thérapeutiques Swissmedic (31). Ainsi, lors d'un changement de fournisseur, il est difficile de compenser sa fabrication étant donné que l'enregistrement nécessite un travail de validation qui peut prendre du temps. Ces contraintes rendent donc difficile l'adaptation de la taille des lots à l'évolution du marché (croissance ou décroissance) (30).

La chaîne d'approvisionnement en médicament est complexe et comprend plusieurs intervenants, ainsi un problème de rupture ne concerne pas toujours une défektivité dans le produit pharmaceutique fini, mais peut intervenir tout au long de la chaîne d'approvisionnement (23).

### 1.8. Approvisionnement du marché Suisse

Avant d'accéder au marché Suisse, les médicaments subissent des contrôles de qualité, de sécurité et d'efficacité par Swissmedic qui en autorise la mise sur le marché. L'inscription sur la liste des spécialités est du ressort de l'OFSP, qui prend cette décision sur la recommandation de la commission fédérale des médicaments pour chaque médicament en fonction des critères suivant : efficacité, adéquation et

économicité (6) (31). En fonction de la décision de l'OFSP, le médicament sera ou non remboursé par l'assurance obligatoire des soins. Les médicaments autorisés sur le marché Suisse atteignent les prestataires de soins par différents canaux : grossistes, industrie pharmaceutique et pharmacie (6).

## 1.9. Moyens mis en œuvre contre la rupture en approvisionnement

### 1.9.1. Directives concernant les pénuries

Certaines directives dans l'Union européenne ont été émises afin de pallier aux problèmes de pénuries. Les fabricants sont soumis à plusieurs obligations concernant l'entrée de médicament sur le marché. La directive européenne EU Dir 2018/83/EC indique que le fabricant doit informer les autorités compétentes de la date exacte de mise sur le marché du médicament. De même, la mise sur le marché d'un médicament doit se faire au plus tard dans les 3 ans qui suivent l'AMM, le cas échéant, le fabricant peut se voir retirer son autorisation (26). Cette directive permet d'éviter que certains patients se voient dans l'impossibilité d'avoir accès à de nouveaux traitements innovants et approuvés (26).

Par ailleurs d'autres obligations existent tel que le fait que les fabricants sont tenus de prévenir les autorités compétentes au minimum 2 mois avant un arrêt de production qu'il soit temporaire ou permanent, sauf exception (26).

Parallèlement à cela, aux USA, certaines exigences concernant l'obligation d'informer la FDA quant à la rupture ont été mises en place. Ces rapports permettront donc à la FDA de mieux suivre et ainsi mieux gérer les pénuries. Les fabricants de médicaments essentiels doivent désormais notifier la FDA 6 mois à l'avance d'un arrêt de production temporaire ou permanent. La collaboration de la FDA et des fournisseurs a permis de prévenir de nombreuses de pénuries (22).

En Suisse, la notification des pénuries pour certains produits thérapeutique est devenue obligatoire tel que la stipule l'ordonnance du 12 août 2015. L'obligation de notifier s'applique pour les médicaments vitaux à usage humain. Cette plateforme est une aide pour l'office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays qui a le rôle d'évaluer la situation. Les titulaires d'autorisation doivent notifier la pénurie dans les 5 jours ouvrables (33).

La nomination d'une équipe interdisciplinaire chargée des ruptures de médicaments au sein d'un établissement est un des éléments décrit dans les recommandations de l'ASHP afin de mieux gérer les pénuries (18). L'équipe responsable des pénuries devrait désigner une personne responsable de la gestion des pénuries à l'hôpital pour permettre une action plus rapide. Cette équipe devra être capable de pouvoir identifier tous les problèmes qui ont trait à la gestion de stocks, la préparation, la dispensation ainsi que la prise de décision au niveau de la voie à suivre et de la communication avec le reste de l'équipe (18). Evaluer l'impact des pénuries en utilisant certains facteurs tel que la durée de rupture et les stocks disponibles permettra de déterminer l'impact sur le patient et la mise en place d'un plan d'action (18).

## 2. Méthode

### 2.1. Description du projet :

Le but de ce travail est d'être mieux préparé face aux pénuries de médicaments. Tout d'abord, il sera utile d'essayer de comprendre les causes qui génèrent les ruptures pour pouvoir en tirer une façon de faire afin de les prévenir. Pour ce faire un état des lieux de la situation des ruptures aux HUG sur les quatre dernières années sera réalisé. Cette analyse va permettre de connaître quels sont les facteurs en lien avec les ruptures. Afin d'appuyer les résultats obtenus dans cette partie, l'utilisation d'un modèle mathématique capable de classifier les facteurs importants liés aux ruptures sera réalisée. Ce modèle permettra par la suite d'anticiper les ruptures.

Parallèlement à cela, des interviews avec certains fournisseurs seront réalisés afin de mieux comprendre les décisions qui influent sur les ruptures et les stratégies mises en place pour pallier à ce risque.

L'objectif de cette démarche est d'avoir une vision plus claire sur les ruptures du point de vue des fournisseurs et de pouvoir prendre en compte ces éléments pour affiner le modèle d'anticipation.

Enfin, un algorithme décisionnel complémentaire au modèle d'anticipation sera mis en place pour mieux cibler les actions lors de pénurie et optimiser la gestion de ce risque.

Les différentes étapes du déroulement du projet sont présentées dans la figure 5 ci-dessous.

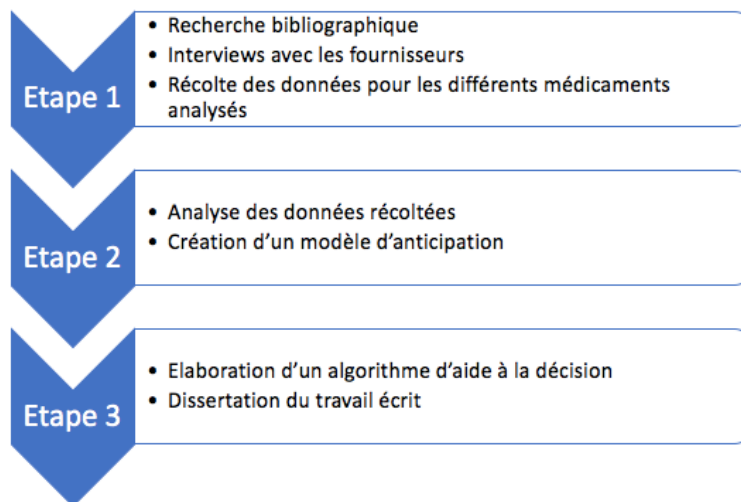


Figure 5 Récapitulatif du plan de travail

## 2.2. Analyse du fichier des ruptures des HUG

Un document Excel où sont notifiées toutes les ruptures des HUG a été fourni. Le but de cette étape est de pouvoir mettre en forme le document afin qu'il puisse être correctement analysé par la suite.

### 2.2.1. Organisation de la base de données

Le document contenait les ruptures depuis 2011. La période de l'analyse choisie est de 2015 au début de l'année 2019 (du 04 janvier au 06 février) afin d'avoir un nombre de données conséquent et pouvoir réaliser une analyse assez significative. Dans un premier temps, le document a été trié puis réorganisé afin de simplifier la suite de l'analyse. Les médicaments ne faisant pas partie de la durée définie de l'étude ont été supprimés. Le reste des médicaments a été trié par ordre alphabétique dans un but pratique. Certaines informations non nécessaires présentes dans le document ont été retirés afin de garder que les données utiles pour la suite de l'étude.

### 2.2.2. Choix des attributs

Après l'étape du « nettoyage des données », des caractéristiques ont été attribuées pour chaque médicament en rupture. Le choix des attributs a été guidé par les critères retenus de la littérature en fonction de leur degré de pertinence et de leur faisabilité. Il a été choisi d'investiguer pour chaque médicament les caractéristiques suivantes : forme galénique, classification selon le code ATC, type de médicament (original ou générique), prix, durée de la rupture, fabrication, structure du fournisseur, fréquence de consommation et appartenance du médicament à une gamme.

#### ○ Forme galénique

Les différentes formes galéniques ont été introduites dans le document Excel sous forme de liste déroulante et ont été attribuées à chaque médicament. Les formes galéniques proposées sont les suivantes : injectable, comprimé, liquide externe, spray, formes dermiques, formes ophtalmiques, formes vaginales, formes rectales, formes inhalées, sirop, suspension, solution et dispositifs

transdermiques. Les produits non médicamenteux ont été classifiés sous dispositif médical ou sous dispositifs et pansement.

- Classification basée sur le code ATC

La classification selon le code ATC est développée par l’OMS pour les études sur l’utilisation des médicaments (34). Les substances sont normalement classées dans 5 catégories de niveaux différents. Pour cette étude les médicaments seront classés selon le 1<sup>er</sup> niveau de l’ATC, qui représente l’organe ou le système sur lequel le médicament agit (34). Cette partie a été réalisée à l’aide d’un document Excel des HUG contenant les différents code ATC de 5<sup>ème</sup> niveau, puis en utilisant la « fonction gauche » il a été possible d’obtenir les code ATC du premier groupe. Ensuite par le biais de la fonction « recherche V » il a été possible de lier le code ATC pour chaque médicament en rupture présent dans le document.

- Type de médicaments

Cette classification consiste à discriminer les médicaments selon qu’ils soient des originaux ou non. Une des catégories attribuées aux médicaments est les molécules brevetées qui sont dit princeps. Ces molécules représentent le médicament de référence pour les génériques. Elles sont protégées par un brevet qui couvre la propriété intellectuelle depuis la date du dépôt de l’AMM jusqu’à l’échéance du brevet. Une fois que ce dernier est échu la molécule tombe dans le domaine public et il peut y avoir commercialisation des génériques.

La deuxième catégorie de médicament caractérisée comporte les molécules non brevetées qui ne sont plus protégées par un brevet. Les originaux génériques ont été classifiés à part : ce sont les molécules considérées comme original par l’OFSP et qui possède un générique sur le marché Suisse. Les molécules non brevetées et les originaux génériques se différencient par le fait que la première catégorie représente des molécules anciennes plus protégées par un brevet et qui sont fabriqués par plusieurs autres firmes. Cependant, les molécules non brevetées ne sont pas considérées comme des originaux par l’OFSP étant donné qu’elles ne possèdent pas de générique sur le marché Suisse.

Enfin, les génériques et les produits spécifiques sans brevet ont également été classifiés. Cette dernière catégorie comprend les produits qui ne sont pas soumis à l’obtention d’un brevet tel que les matières premières brutes (eau distillée, alcool...) ou les produits utilisés pour des préparations dans le milieu hospitalier telles que les solutions d’irrigation ou les gels lubrifiants.

- Prix

Les prix ont été classés en trois catégories selon le coût total d’un emballage (tableau 1).

Les prix ont été obtenus à l’aide d’un document Excel issu de la base de données des médicaments des HUG.

*Tableau 1 Classification des prix*

Classification du prix	Coût total du médicament [CHF/emballage]
Pas cher	0-100
Cher	100-1000
Très cher	>1000

- Fabrication

Le but de cette catégorie est de pouvoir identifier si le processus de fabrication est un facteur pour les ruptures. L’attribut « non parentéral complexe » a été donné pour les médicaments ayant une voie d’administration autre que parentéral et pour qui le processus de fabrication est plus complexe que les formes usuelles. Cette catégorie comprend les formes galéniques dont la production nécessite des étapes

supplémentaires par rapport aux comprimés normaux tel que les comprimés à libération prolongée ou les dispositifs transdermiques.

La catégorie « parentérale complexe » comprend les formes parentérales nécessitant une formulation et des technologies de production plus développées comprenant plusieurs étapes tel que les préparations liposomales. La dernière catégorie « biotechnologie » comprend les médicaments issus de la biotechnologie y compris les vaccins et les produits sanguins.

○ Structure du fournisseur

Les différents fournisseurs ont été classés comme suit : multinational, multinational en groupe, familial, national, grossistes, pré-grossistes, fournisseurs étrangers et fabrication HUG pour les substances produites au sein de l'hôpital. La catégorie fournisseurs étrangers représente une structure qui n'est pas décrite dans les catégories ci-dessus. Celle-ci est utilisée pour les médicaments qui sont directement importés de l'étranger à travers une pharmacie étrangère.

○ Fréquence de consommation

La fréquence de consommation a été relevée sur l'année 2018. Les valeurs ont été déterminées à partir d'un document Excel des HUG à l'aide de la fonction « recherche V ».

Les valeurs relevées désignent le nombre d'emballages de médicaments consommé au courant de l'année 2018. Les valeurs numériques ont été transformées en valeurs qualitatives comme suit :

Catégorie de consommation	Fréquence de consommation [nombre d'emballages/année]
Faible	< 1000
Moyenne	1000-10000
Forte	>10000

○ Appartenance à une gamme

Cet attribut désigne les médicaments disponibles sur le marché en plusieurs dosages ou plusieurs tailles d'emballage. Cela permettra de savoir si le fait d'appartenir à une gamme de produits peut pousser un fournisseur à mettre en retrait la production d'un produit pour autant qu'il existe d'autres alternatives. Cet attribut a également été classé en valeur qualitative : oui ou non.

○ Durée de la rupture

La durée de la rupture pour chaque médicament a également pu être déterminée à l'aide de la colonne « fin de rupture » déjà disponible dans le document fourni en faisant une soustraction entre la date de fin de rupture et la date déclarée de celle-ci.

### 2.2.3. Résultats du fichier des ruptures

Une fois que les différentes caractéristiques ont été attribuées pour chaque médicament, il est alors possible de commencer l'analyse. Afin de connaître le poids de chaque attribut, différents tableaux croisés dynamique ont été réalisés. Ces données ont ensuite été transformées sous la forme d'histogrammes ou tableaux.

## 2.3. Interview avec les fournisseurs

Etant donné que la caractéristique « type du fournisseur » est un des éléments étudiés dans l'analyse des ruptures, des entretiens avec certains fournisseurs ont été menés.



Pour certains fournisseurs, un déplacement sur le lieu de l'industrie a été effectué et pour d'autres l'entretien a eu lieu à la pharmacie des HUG. L'interview s'est déroulée à l'aide d'un questionnaire pré-établi (Annexe 1) sur une durée moyenne de deux heures avec chaque fournisseur.

### 2.3.1. Choix des questions

Les questions posées aux fournisseurs viennent alimenter le travail en amenant des informations spécifiques qui ne sont pas forcément atteignables par le biais d'autres sources.

Les questions permettent de comprendre la structure du fournisseur qui diffère entre chacun. Il faut comprendre que derrière chaque structure, il existe une certaine logique avec laquelle les fabricants réfléchissent et qui peut avoir un impact direct sur les ruptures. En effet, une structure de type familiale qui utilise ses fonds propres pour le développement de son industrie n'aura pas les mêmes priorités ou la même façon de penser qu'une structure cotée en bourse par exemple. Les questions doivent également permettre de faire le lien entre certaines décisions économiques prises par les industries et les molécules en rupture sur le marché.

De même, il a été investigué avec chaque fournisseur leur façon de gérer les pénuries et leur système de communication au sein même de l'industrie. Les stratégies mises en place par chaque industrie ressortent à travers les questions et permettent de faire un lien clair avec chaque type de structure et son potentiel d'avoir des pénuries.

Globalement, ces questions permettront de mieux cerner l'évolution des tendances du marché du médicament concernant les ruptures et apporter des solutions.

### 2.3.2. Choix des fournisseurs

Le choix des fournisseurs a été fait en fonction des fabricants disponibles et prêt à répondre aux questions. Les fournisseurs rencontrés sont de structure différente. Effectivement, cela permettra par la suite d'avoir un point de comparaison. Cinq fabricants ont été sélectionnés au total : une structure de type familiale, une structure de type générique, deux structures de type multinationales et une structure multinationale spécialisée en biotechnologie.

## 2.4. Elaboration d'un modèle de prévision

L'étude d'un moyen de prévision sous forme de modèle mathématique a été réalisée. Dans un premier temps le modèle est capable de ressortir les facteurs déterminants dans l'apparition des ruptures.

Ensuite, en utilisant ces facteurs-là, le modèle devra pouvoir répondre à la question suivante : « Quelle est la probabilité que le médicament X tombe en rupture ? ».

### 2.4.1. Choix du modèle d'étude

La première partie du travail est une recherche des attributs les plus significatifs des ruptures. L'hypothèse est qu'en se basant sur certains critères, il est possible de classer les ruptures. Ainsi, cette démarche semble être un problème de classification. Il a alors été choisi dans cette partie de modéliser les ruptures à l'aide de modèles mathématiques afin d'avoir des résultats plus concrets qu'une simple analyse humaine. La technique du machine learning semble être un bon candidat pour les problèmes de classification et a donc été utilisé pour la suite du travail.

### 2.4.2. L'utilisation du machine learning pour traiter les données catégorielles

L'intelligence artificielle (IA) est un domaine en plein essor et qui peut s'appliquer à de nombreux champs. L'IA s'utilise notamment pour appuyer les recherches scientifiques (35) (36). Le but étant de fournir un ensemble de données à l'ordinateur, qui de par les enseignements tirés de ces expériences et en rassemblant toutes ses connaissances lui permettra d'apprendre des concepts complexes en les construisant à partir de concepts plus simples.

Cependant, certaines difficultés sont rencontrées par les systèmes utilisant des niveaux de codage élevés. Ainsi, l'IA doit pouvoir avoir la capacité d'obtenir ses propres connaissances en extrayant des modèles à partir de données brutes. Cette technique connue sous le terme d'apprentissage automatique ou machine learning permet aux ordinateurs de prendre certaines décisions qui peuvent sembler subjectives ainsi que la résolution de différents problèmes du monde réel. Cet apprentissage se fait par le biais d'algorithmes qui dépendent de la représentation des données qui leur sont fournis (35).

#### 2.4.3. Analyse du deuxième groupe de médicament : pas en rupture

Afin de permettre l'élaboration de ce type modèle, il est nécessaire de prendre en compte les médicaments jamais tombés en rupture. En comparant les caractéristiques obtenues pour chaque classe de médicament : rupture ou non, le modèle permettra de mieux savoir si un attribut est spécifique ou pas des ruptures. L'analyse se fera sur la même période pour les deux groupes de médicaments.

Un document Excel contenant la liste des médicaments répertoriés aux HUG a été utilisé. Les médicaments ont été placés sur le même fichier à la suite des médicaments en rupture. Ensuite, les doublons ont été supprimés, et le fichier réorganisé afin de ne garder que les médicaments nécessaires. La même procédure de récolte des données que les médicaments en rupture a été réalisée. Une colonne indiquant « rupture » a été ajouté avec la mention « oui » pour les médicaments du premier groupe et la mention « non » pour les médicaments du deuxième groupe afin que l'algorithme puisse les discerner. Pour le reste, les attributs utilisés sont les mêmes que ceux pour les médicaments du premier groupe, à l'exception de la durée de rupture qui n'est pas prise en compte dans cette partie du travail. En effet, la distribution des attributs doit être la même pour les deux groupes de médicaments analysés.

#### 2.4.4. Variables catégorielles

Les données relevées pour chaque médicament dans cette partie ne sont pas sous forme de valeurs numériques mais il s'agit plutôt de valeur catégorielle où chaque médicament est assigné à différentes caractéristiques. Tout d'abord, il est important d'expliquer la notion de variable catégorielle. Une variable catégorielle possède une échelle de mesure qui comprend un ensemble de catégories. Par exemple, la forme galénique comprend plusieurs catégories (comprimé, injectable etc.). Les variables catégorielles sont très communément utilisées dans le domaine des sciences de la santé, mais également dans d'autres domaines (37).

Il existe deux types de variables catégorielles : ordinales et nominales. S'il s'agit de variable catégorielle avec une échelle ordonnée alors c'est une variable ordinale. Au contraire, si la variable ne possède pas d'échelle ordonnée, c'est-à-dire que les caractéristiques ne suivent pas un ordre bien défini, il s'agit alors de variable nominale. Dans cette étude, les données sont sous forme de variables nominales et ordinales.

### 2.5. Etapes de l'élaboration du modèle

Les données recueillies du document Excel contiennent les deux groupes de médicaments suivants : ceux ayant connu une rupture et ceux n'ayant pas eu de rupture sur une période déterminée.

Les étapes qui suivent ont été réalisées à l'aide d'expert en données (data scientist) dans le domaine du machine learning.

- Transformation des valeurs catégorielles :

L'algorithme du machine learning ne traite que les valeurs numériques. Cependant, les données utilisées sont des valeurs catégorielles. Il a donc été nécessaire de transformer ces données en valeurs numériques afin que l'ordinateur puisse les interpréter. Cela peut être fait à l'aide de deux types de codage. Pour les variables dites ordinale qui suivent un certain ordre le « label encoding » est utilisé. Par exemple pour le prix il existe les 3 caractéristiques suivantes : pas cher, cher et très cher ainsi la valeur pas chère peut être associée à 1, le cher à 2 et le très cher à 3. Lorsqu'il s'agit de variables nominales qui ne suivent pas de cheminement précis, l'utilisation du « one-hot encoding » est requise.

Ce codage permet de transformer les caractéristiques de chaque attribut sous forme de variable binaire 1 ou 0. L'encodage d'un médicament X par l'algorithme du machine learning est présenté en annexe 5. Le tableau ci-dessous décrit un exemple de one-hot encoding qui a été réalisé :

Tableau 2 Distribution des valeurs selon le one-hot encoding

Forme galénique	Forme galénique_Injectable	Forme galénique_Comprimé	Forme galénique_Formes dermiques
Injectable	1	0	0
Comprimé	0	1	0
Formes dermiques	0	0	1

Les résultats ont été obtenus grâce aux implémentations disponibles dans les bibliothèques de machine learning Python scikit. Une fois les données transformées en valeurs numériques, l'algorithme peut alors commencer l'analyse.

Il existe différentes méthodes d'apprentissage automatique par l'ordinateur en fonction des données disponibles. Il a été choisi pour ce travail d'utiliser l'apprentissage supervisé qui est une des formes les plus répandue pour l'apprentissage automatique (38).

○ Apprentissage supervisé :

Le document Excel contenant les deux groupes de médicaments (rupture et non rupture) est utilisé dans cette partie. Le document est transformé puis injecté dans l'algorithme du machine learning.

Le but de cette technologie est de pouvoir « apprendre » à partir des données qui sont fournis à l'ordinateur. La première étape consiste donc à une phase d'apprentissage par l'algorithme du machine learning. Ensuite, l'algorithme arrive à percevoir une corrélation entre les caractéristiques de chaque médicament et le résultat final (rupture ou non).

Lorsque toutes les données sont entrées dans le système et analysées par celui-ci, il peut alors prédire la rupture d'un médicament en fonction de la base de données qu'il a utilisé. La figure 6 ci-dessous résume de façon simplifiée la procédure utilisée dans ce travail :

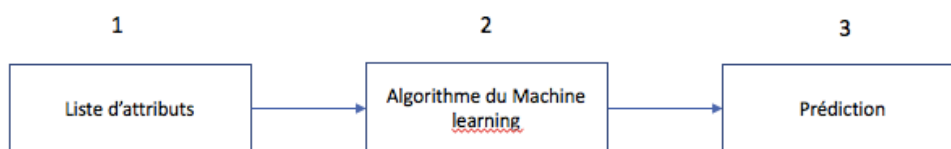


Figure 6 Schéma simplifié de l'apprentissage supervisé

**Étape 1 :** les différents médicaments avec toutes leurs caractéristiques ont été intégrés dans le système.

**Étape 2 :** la machine reconnaît quelles sont les différentes caractéristiques associées à une rupture ou pas.

**Étape 3 :** si les caractéristiques d'un médicament X sont données au système, à l'aide de toutes les données qu'il a appris sur les différents médicaments, celui-ci sera capable de prédire si oui ou non le médicament est à risque de tomber en rupture.

L'algorithme du machine learning permet de donner deux types de résultats. Tout d'abord, il met au point plusieurs modèles mathématiques qui permettent de ressortir les attributs les plus importants en lien avec les ruptures. Ensuite, chaque modèle est capable de prédire le risque de rupture pour un

médicament donné en fonction des paramètres qui lui semble être déterminant. Trois modèles seront choisis afin d’être discutés dans ce travail.

### 2.5.1. Essai du modèle sur les ruptures survenues aux HUG

Afin de pouvoir juger la qualité du modèle de prédiction, certaines ruptures ayant eu lieu aux HUG après la période d’études seront testées avec les modèles sélectionnés. 5 médicaments au total ont été testés. Les médicaments ont été insérés dans un document Excel sous le même format que les autres et les mêmes attributs leur ont été assignés. Par la suite, ces médicaments sont intégrés dans l’algorithme de machine learning qui prédit le risque de rupture pour chaque médicament.

### 2.6. Solution pour les différents types de risques : création d’un algorithme décisionnel

Les résultats obtenus à travers les différentes analyses permettent d’avoir une idée sur le risque de survenue des ruptures. A l’issue de ce résultat il est important de se baser sur un outil d’aide à la décision afin de mieux canaliser les futures actions. Les différents résultats trouvés dans ce travail permettront l’élaboration de cet outil. Les éléments diagnostiqués comme étant des facteurs de risque pour les ruptures ainsi que les différentes solutions trouvées dans la littérature vont aider à la mise en lumière de cet algorithme. Les médicaments désignés comme tombant en rupture par les modèles ne vont pas forcément subir une réelle rupture. Il est donc important de pouvoir trancher en fonction des différents types de médicaments et des risques qu’ils présentent. De plus plusieurs contraintes existent dans la pratique et sont à prendre en compte. Il est important d’insérer dans cet outil les différentes possibilités d’action en fonction de la criticité de la rupture.

Au final, cet outil devra permettre de faire le cheminement entre la prédiction du modèle et ce qui sera ensuite décidé sur le terrain.

## 3. Résultats

### 3.1. Analyse des ruptures aux HUG

Le nombre de ruptures s’élève à 1719 médicaments pour la période d’étude choisie. Une représentation de la base de données se trouve en Annexe 3.

#### 3.1.1. Répartition des ruptures médicamenteuses

Le tableau 3 ci-dessous représente les 10 médicaments avec le plus de ruptures par ordre décroissant. Le tableau complet se trouve en annexe 6.

*Tableau 3 Liste des 10 premiers médicaments en rupture par ordre d’importance*

Libelle de la substance	Nombre de ruptures
Argent nitrate sol 1% 100ml (pce)	14
Magnesium sulfate amp 20% 200g/l 20ml (1 x 10)	13
Adrénaline amp 1mg=10ml (1 x 10)	12
Glucose amp 400g/l (40%) 10ml (1 x 10)	11
Glucose amp 50g/l (5%) 10ml (1 x 10)	11
Héparine amp 5’000 UI=1ml (1 x 10)	10
PVP iodé coll 5% 1ml (1 x 20)	10
4-DMAP amp 250mg=5ml (1 x 5)	9
Gelée lubrifiante simple gel 2,5g (1 x 10)	9
Magnesium sulfate amp 100g/l 20ml (1 x 10)	9

### 3.1.2. Distribution des ruptures en fonction de la classe thérapeutique

Le Tableau 4 met en avant la répartition des ruptures selon la classification ATC par ordre d'importance.

Tableau 4 Distribution des ruptures selon le code ATC

Code ATC	Groupe anatomique selon code ATC	Nombre ruptures
N	Système nerveux	276
B	Sang et organes hématopoïétiques	259
J	Anti-infectieux (usage systémique)	211
A	Appareil digestif et métabolisme	182
C	Système cardio-vasculaire	159
D	Dermatologie	126
V	Divers	116
S	Organes sensoriels	107
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	99
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	51
R	Système respiratoire	34
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	29
M	Système musculo-squelettique	28
ND	Médicaments non déterminés	23
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	19

Le nombre de ruptures spécifiques à chaque classe thérapeutique selon les années est représenté dans la figure 7 ci-dessous pour les 5 principales classes thérapeutiques touchées par les ruptures.

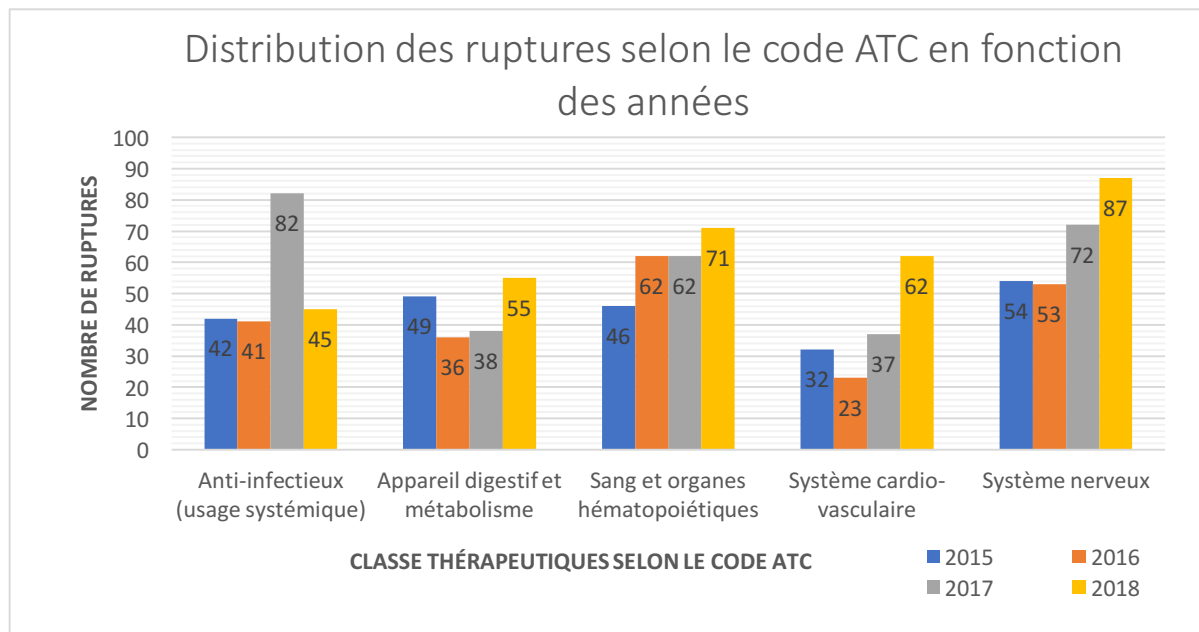


Figure 7 Répartition des ruptures selon les cinq principaux code ATC

### 3.1.3. Nombre total de ruptures par année

La figure ci-dessous représente le nombre de ruptures total par année.



Figure 8 Nombre total de ruptures par année

### 3.1.4. Forme galénique

La figure ci-dessous montre la distribution des ruptures en fonction des différentes formes galéniques.

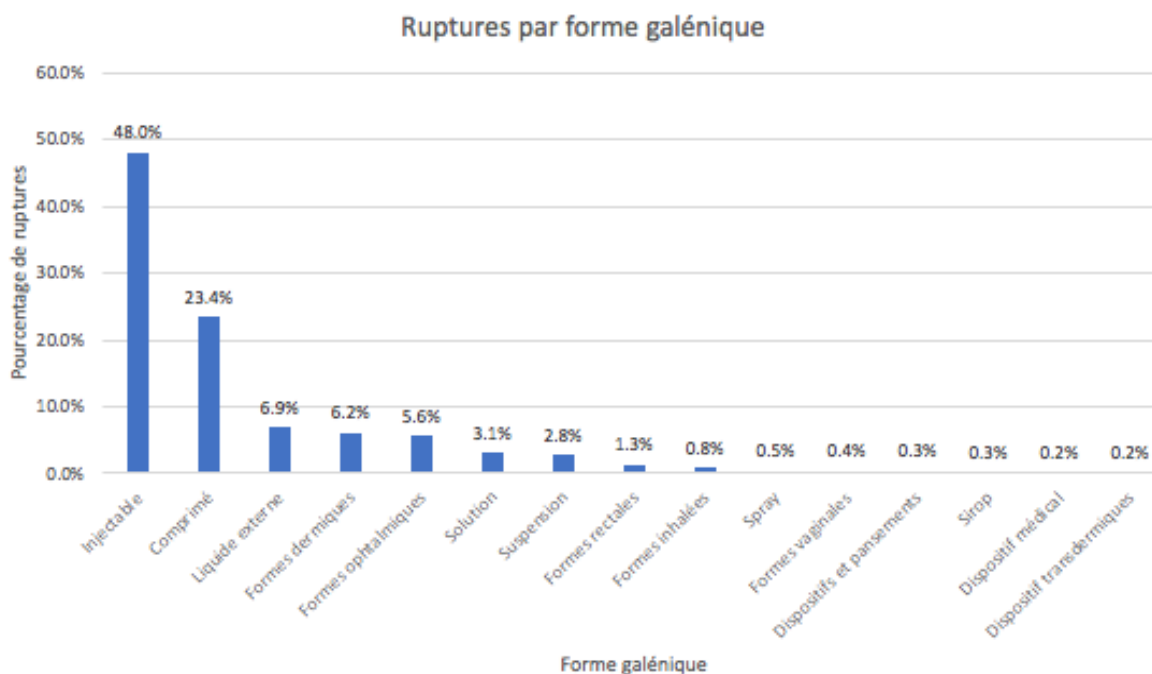


Figure 9 Proportion de ruptures par forme galénique

Un graphique représentant le pourcentage de ruptures pour les formes injectables par rapport aux produits non injectables sur différentes années est présenté dans la figure 10 ci-dessous.

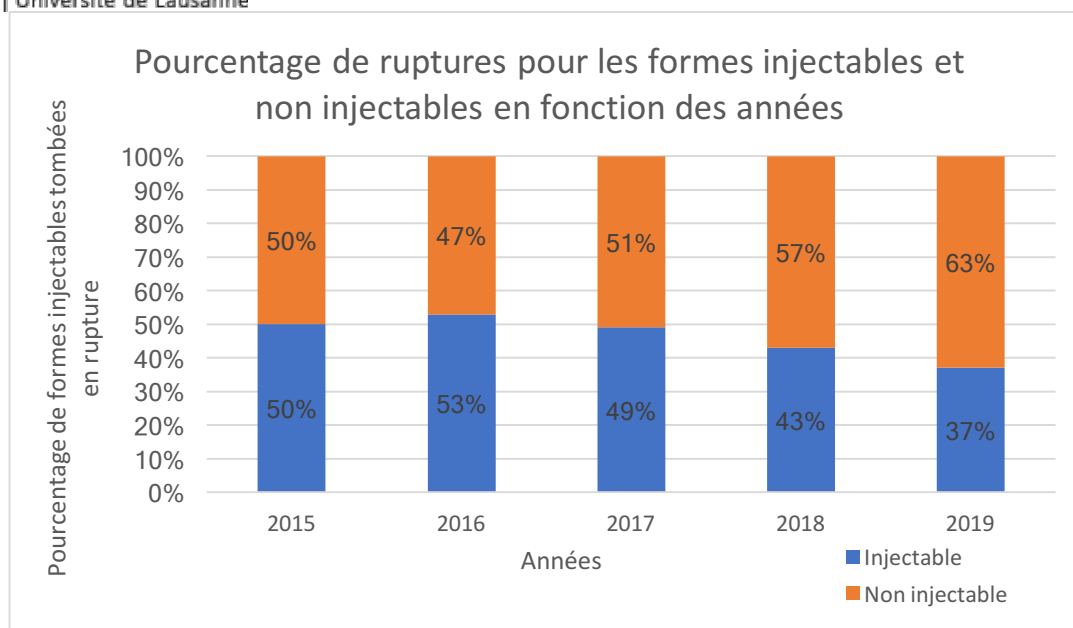


Figure 10 Proportion de produit injectable en rupture durant la période d'étude

### 3.1.5. Type de médicaments concerné par les ruptures

La figure 11 ci-dessous représente la répartition des différents types de médicaments tombés en rupture.

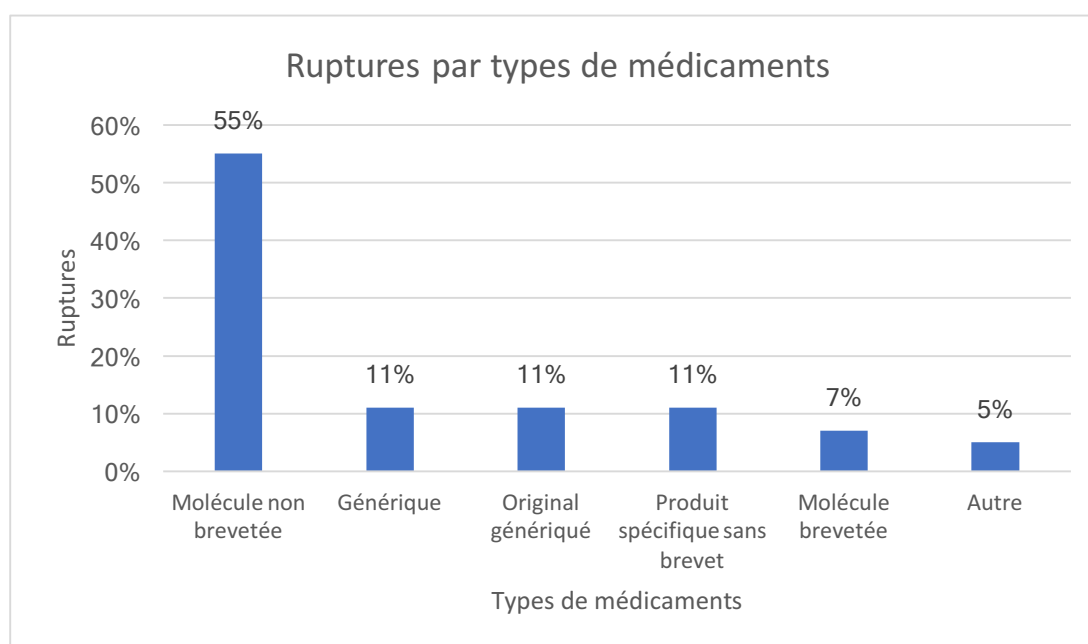


Figure 11 Type de médicaments en rupture

### 3.1.6. Type de fournisseur concerné par les ruptures

Les 5 fournisseurs responsables des principales ruptures de médicaments ainsi que leur structure durant la période de l'étude sont représentés dans le tableau 5. Le tableau complet se trouve en Annexe 7.

Tableau 5 Cinq principales fournisseurs occasionnant les ruptures

Fournisseur	Nombre de ruptures	Structure fournisseur
BICHSEL SA	329	Familiale
ALLOGA SA	208	Pré-grossiste
MSD MERCK SHARP & DOHME AG	89	Multinational
B. BRAUN MEDICAL SA	74	Multinational
SANDOZ PHARMACEUTICALS SA	72	Généricheur

Les différentes structures de fournisseurs en lien avec les ruptures sont montrées dans la figure 12 ci-dessous.

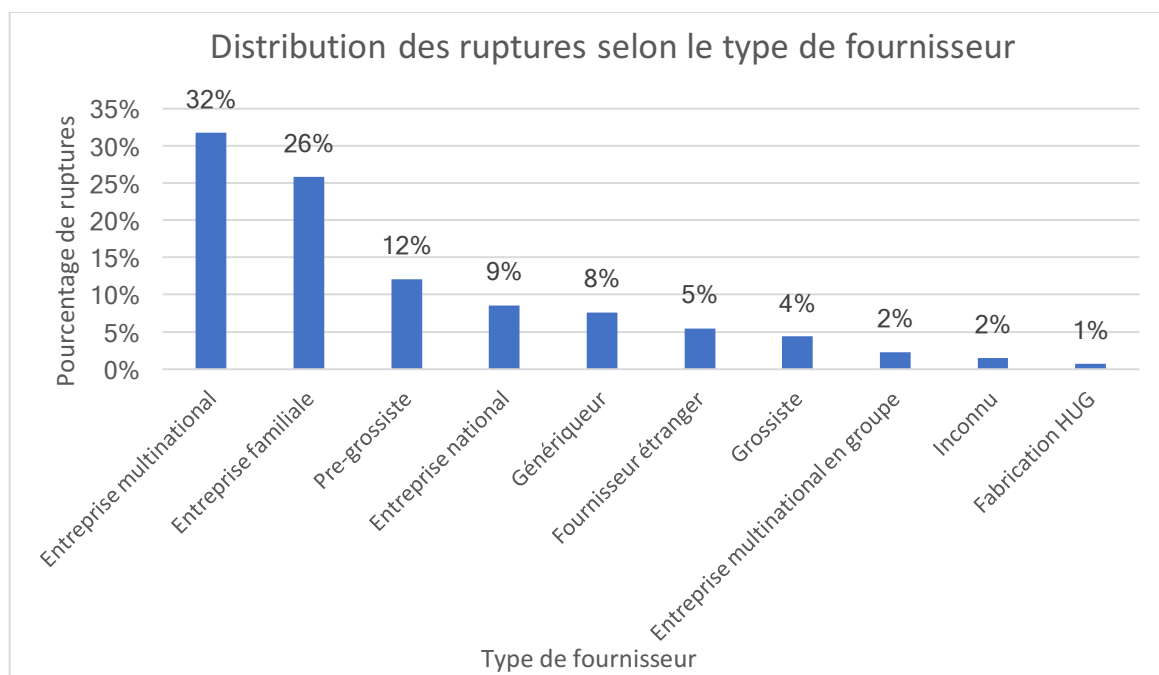


Figure 12 Distribution des ruptures selon le type de fournisseur

### 3.1.7. Répartition des ruptures en fonction des prix

La figure 11 ci-dessous montre la répartition des ruptures en fonction des différentes catégories de prix.



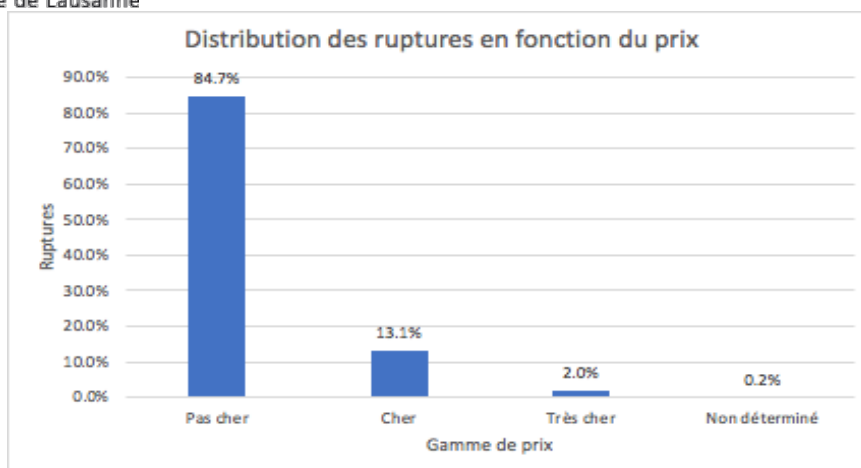


Figure 13 Nombre de ruptures par classe de prix

### 3.1.8. Fréquence de consommation

La fréquence de consommation de chaque médicament en rupture a également été étudiée. Selon les statistiques établies, 71% des médicaments en rupture ont une fréquence de consommation faible. 25% des médicaments sont consommés de façon moyenne et seulement 3% possèdent une forte fréquence de consommation. Pour 2% des médicaments, la fréquence n'a pas pu être déterminée. Le détail du tableau se trouve en Annexe 8.

### 3.1.9. Appartenance à un gamme

Selon les résultats obtenus, 69% des médicaments tombés en rupture font partie d'une gamme de médicaments contre 31% qui n'en font pas partie. Les détails des valeurs se trouvent en Annexe 9.

### 3.1.10. Fabrication

Les résultats obtenus montrent que la catégorie « biotechnologie » compte 7% des ruptures. 4% des ruptures sont occasionnées par des formes « non parentéral complexe » et 2% par des formes « parentéral complexe ». Les résultats se trouvent en Annexe 10.

### 3.1.11. Durée de la rupture

La durée des ruptures varie de 0 à 1088 jours avec une durée moyenne de 134 jours (Annexe 11).

## 3.2. Interview fournisseur

Un tableau récapitulatif des réponses obtenues par les fournisseurs se trouve en Annexe 2. Une partie des résultats sera présentée ci-dessous et le reste sera traité sous le point discussion. Les firmes rencontrées sont : Sanofi (multinationale), Sandoz (génériqueur), Bichsel (familiale), Amgen (multinationale spécialisée en biotechnologie) et Roche (multinationale).

### Optimisation de la production :

Les entreprises telles que Roche et Amgen investissent beaucoup dans la production afin de l'optimiser au maximum et diminuer le nombre de ruptures. L'entreprise Amgen explique qu'une part du bénéfice de l'industrie est dédiée dans la recherche et développement de nouvelles molécules, mais également dans le développement de nouveaux moyens de production.

Diversification des sources de matières premières : Les différentes firmes sont d'accord sur le fait qu'il est important de diversifier les fournisseurs de matières premières afin d'éviter les risques de ruptures,

c'est pour cette raison que Roche et Amgen fournissent leurs propres matières premières au sein de leur laboratoire. Sanofi et Sandoz affirment également que la dépendance à une seule source de matière première peut être problématique. L'entreprise Bichsel explique que si un problème se produit au niveau de la production il essaie de fournir leur propre matière première.

#### Sites de fabrication :

La fabrication sur un seul site peut également être une cause de rupture, l'entreprise Sandoz concentre toute la production des produits oncologiques sur un seul site en Autriche. Au contraire Roche et Amgen possèdent différents sites pour leur production qui leur permet de relayer entre les sites en cas de problèmes.

#### Plans de communications et action au sein de l'industrie :

Les plans de communications sont assez similaires entre les firmes, celui-ci consiste à des séances internes au sein de l'industrie pour prévenir les collaborateurs de la rupture. Puis chaque firme à son propre moyen de prévenir les clients (mail, téléphone etc.). Lors de ruptures, les décisions sont prises en fonction du niveau d'alerte et du risque de la rupture explique l'entreprise Sanofi. Ainsi plusieurs moyens sont mis en place pour pallier aux ruptures en se basant sur la consommation habituelle du client et en rationnant. L'apport de marchandise de l'étranger est le dernier recours. L'entreprise Bichsel privilégie toujours le marché Suisse avec les clients qui représentent un grand marché tel que les hôpitaux. Les firmes Sandoz et Roche expliquent qu'en cas de pénurie, ils vont essayer de trouver une solution pour les clients en substituant par une alternative disponible sur le marché par exemple.

#### Causes des ruptures selon les fournisseurs

Le processus de fabrication d'un médicament est une des principales caractéristiques qui fait que celui-ci va tomber en rupture selon Sanofi Bichsel et Sandoz. En effet, ils expliquent que les produits nécessitant des lignes de fabrication spécifiques ou un personnel qualifié peuvent être plus à risque de ruptures. L'entreprise Amgen cite la pression sur les coûts, et le mono-sourcing comme les principales causes qui peuvent provoquer des ruptures.

#### Anticipation des pénuries par les firmes :

Certaines firmes expliquent qu'un bon moyen de prévenir les ruptures serait de recevoir plus d'information quant aux quantités commandées par les clients volumineux. Ainsi ceux-là leur permettraient de mieux prévoir les quantités à commander et à fabriquer.

### 3.3. Modélisation des ruptures à l'aide du machine learning

#### 3.3.1. Résultats du deuxième groupe de médicaments

La proportion de médicaments analysés dans cette partie compte 1299 produits. Une représentation de la forme des données se trouve en Annexe 4.

#### 3.3.2. Résultats obtenus par le modèle

Sous conseil des experts, trois modèles ont été sélectionnés afin d'être étudiés et comparés entre eux. Il s'agit des modèles : extra trees classifier, random forest et régression logistique.

Les résultats des 10 caractéristiques les plus importantes pour chaque modèle est représenté dans les figures ci-dessous.

○ Extratrees classifieur :

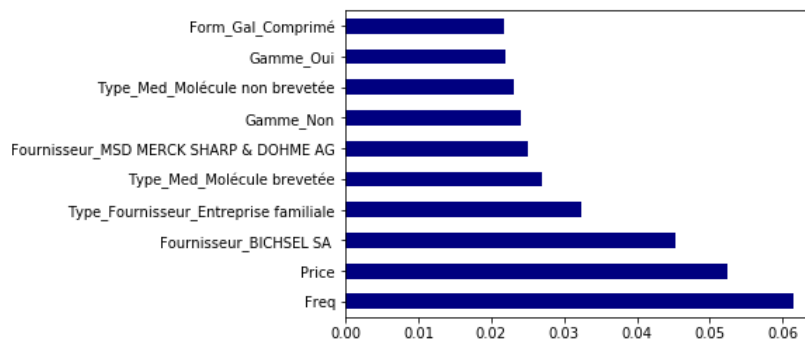


Figure 14 Classement des attributs selon le modèle extra trees classifieur

○ Random forest :

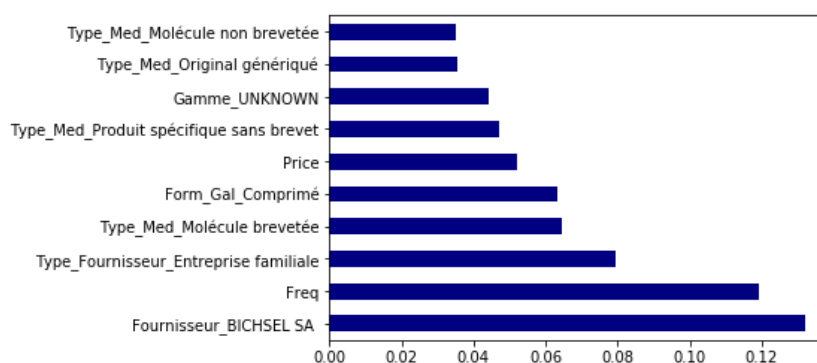


Figure 15 Classement des attributs selon le modèle random forest

○ Régression logistique :

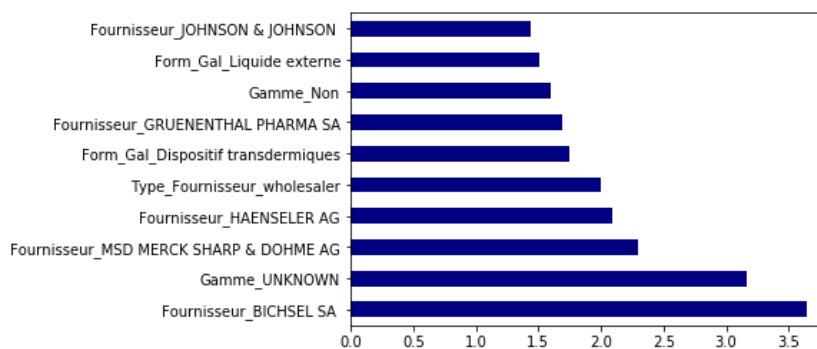


Figure 16 Classement des attributs selon le modèle de la régression logistique

3.4. Test et essai du modèle sur les ruptures :

La figure 17 ci-dessous représente la synthèse des résultats des essais obtenus par les trois différents modèles sélectionnés. Les initiales des modèles sont données comme suit : clf\_Lr pour la régression logistique, clf\_rf pour le random forest et clf\_xt pour l'extra trees classifieur. Le modèle calcule une probabilité pour évaluer le risque de rupture. La valeur 1 signifie que le modèle estime un risque de rupture pour le médicament donné. La valeur 0 signifie une non-rupture. La fonction `clf_Lr.predict(X_rupture)` désigne la prédiction de la rupture selon la régression logistique, et la fonction `array` met en avant les résultats obtenus par chaque modèle. Cinq médicaments ont été testés en tout. La ligne contenant la fonction `array` donne les cinq résultats de prédiction. Les résultats se lisent de gauche à droite et correspondent à l'ordre suivant : Adriblastine RD fiol sec 50mg (1 x 2)

UNIL | Université de Lausanne

Aspegic fiol sec 500mg (1 x 20) Aspirine cardio cpr 300mg (1 x 30) Betadine savon 500ml (pce)  
Betaseptic teint 4% 120ml (pce).

```
4]: clf_lr.predict(X_rupture)
4]: array([1., 1., 1., 1., 1.])
5]: clf_rf.predict(X_rupture)
5]: array([1., 1., 1., 1., 1.])
6]: clf_xt.predict(X_rupture)
6]: array([0., 1., 1., 1., 1.])
```

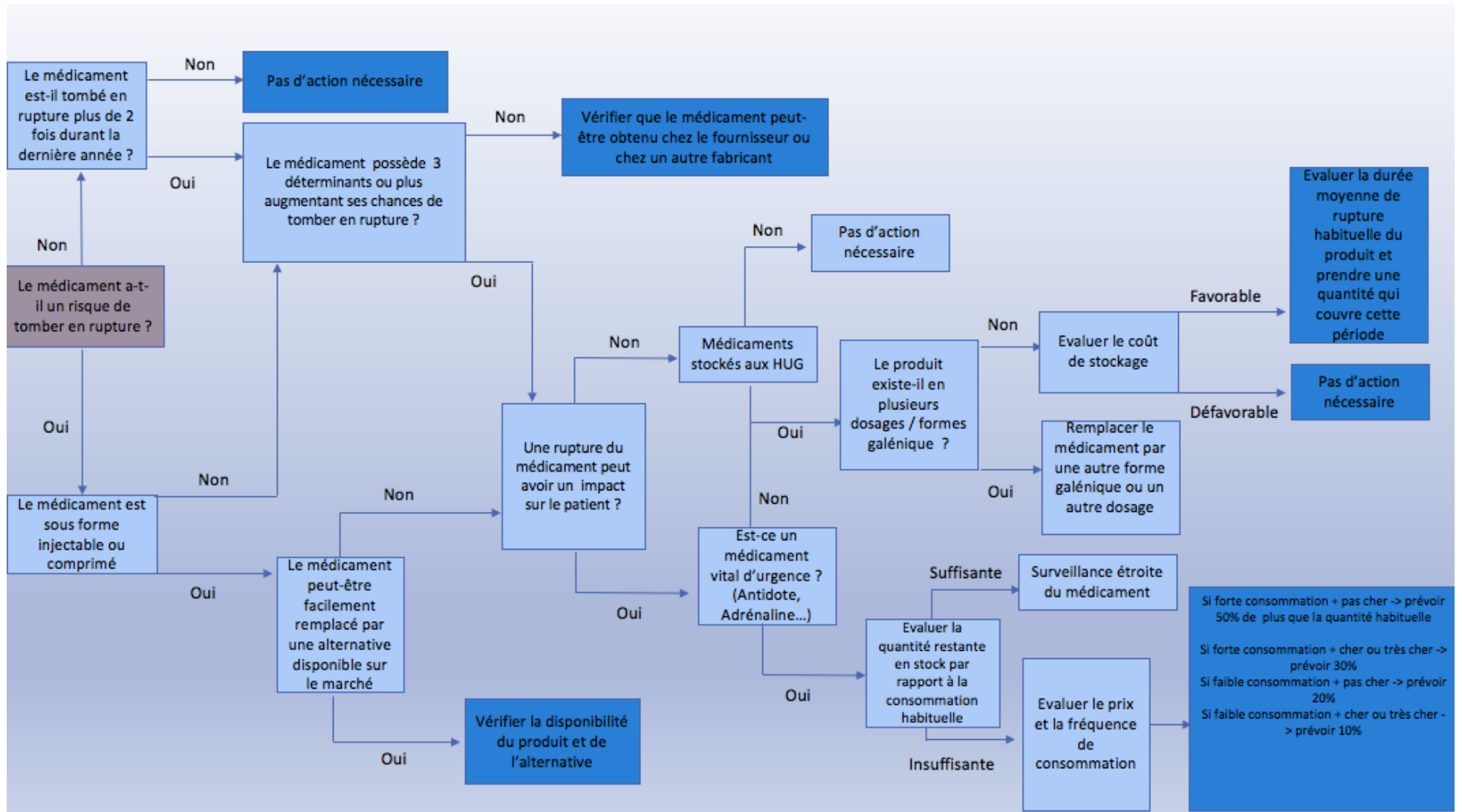
Figure 17 Résultats obtenus par les trois modèles de prédiction

Les résultats obtenus ont été retranscrits sous forme de tableau afin de simplifier leur interprétation. Le tableau 6 indique les résultats de prédiction obtenue par le modèle pour les cinq médicaments sélectionnés.

Tableau 6 Représentation simplifiée des prédictions des modèles sur les médicaments testés

Médicament	Régression logistique	Random forest	Extra trees
Adriblastine RD fiol sec 50mg (1 x 2)	1	1	0
Aspegic fiol sec 500mg (1 x 20)	1	1	1
Aspirine cardio cpr 300mg (1 x 30)	1	1	1
Betadine savon 500ml (pce)	1	1	1
Betaseptic teint 4% 120ml (pce)	1	1	1

3.5. Algorithme décisionnel



## 4. Discussion

### 4.1. Classification des ruptures au sein des HUG

Les statistiques effectuées sur les médicaments tombés en rupture depuis 2015 aux HUG ont permis de mettre en avant certaines caractéristiques significatives pour les ruptures. En effet, il est clair que certains paramètres intrinsèques aux ruptures sont des éléments importants pour la prédiction ou la classification de celles-ci.

#### 4.1.1. Distribution des ruptures selon le code ATC

La proportion de médicament en rupture basée sur le code ATC selon le tableau 4 indique que certaines classes médicamenteuses sont plus touchées que d'autres. Les cinq principales classes concernées par les ruptures par ordre d'importance sont les suivantes : système nerveux, sang et organes hématopoïétiques, anti-infectieux, appareil digestif et métabolisme et enfin les médicaments appartenant au système cardiovasculaire. Les ruptures générées par les différents médicaments faisant partie de ce classement représentent 63% des ruptures. Ainsi, un médicament appartenant à un des groupes mentionnés ci-dessus a une probabilité de tomber en rupture plus importante qu'un agent thérapeutique antiparasitaires par exemple. Ces observations corroborent les éléments retrouvés dans la littérature. En effet, selon la figure 2 qui provient d'une étude européenne, les groupes de médicaments par code ATC responsables de la majorité des ruptures sont principalement les mêmes. Il en ressort selon les deux études que les substances appartenant au système nerveux sont en première position. A la différence, certains groupes de médicaments tels que les agents antinéoplasiques qui figurent parmi les cinq classes les plus touchées dans l'étude européenne ne sont qu'à la neuvième position selon le tableau 4. De même, les médicaments du sang figurent en 2<sup>ème</sup> position selon le tableau 4, mais ne sont pas présents parmi le groupe des cinq classes dans le classement de l'étude européenne. Les indications peuvent varier d'un pays à un autre, en effet pour certains pays, les indications sont plus larges que pour d'autres pays où il existe plus de restrictions. Ainsi, les pays où l'indication est la plus large représentent de plus grands marchés avec une plus grande utilisation, ce qui peut expliquer certaines divergences dans les études. La classification des médicaments en utilisant le code ATC du premier niveau est un bon moyen pour visualiser la répartition des médicaments au sein d'une structure et permet également la comparaison à une échelle plus large. Cependant, elle reste globale, ainsi s'intéresser aux différents sous-groupes de chaque médicament de plus près permettrait de pouvoir mieux segmenter les ruptures.

#### 4.1.2. Evolution des ruptures

Selon la figure 7 représentant la répartition des ruptures des cinq principaux groupes thérapeutiques sur les différentes années d'études, il est visible que le nombre de médicaments en rupture est en train d'augmenter. Effectivement le nombre de ruptures en 2018 est supérieur aux années précédentes pour toutes les classes à l'exclusion des agents anti-infectieux. Pour cette catégorie de médicament, les valeurs de ruptures sont plutôt similaires sauf en 2017 où il y a eu un pic d'augmentation des ruptures atteignant une valeur de 82. Les médicaments du système nerveux ou ceux du système cardiovasculaire connaissent une augmentation du nombre de ruptures plus significatives que les autres classes. La répartition des pénuries pour toutes les classes thérapeutiques est présentée en Annexe 12.

Cette augmentation de pénuries touche tous les médicaments en général. En effet selon la figure 8, il est remarquable que le nombre de ruptures aux HUG augmente continuellement au cours des dernières années. 361 médicaments ont connu une rupture en 2015 comparée à 481 médicaments en 2018 ce qui prouve que les ruptures sont un phénomène croissant.

#### 4.1.3. Etude des différentes forme galénique et impact sur les ruptures

Dans ce travail, les médicaments ont été classés par forme galénique afin de pouvoir caractériser au mieux cet attribut et son impact au niveau des ruptures.

Selon la figure 9 représentant les différentes formes galéniques des médicaments en rupture, il est remarquable que les produits injectables soient largement ceux qui tombent le plus en rupture. En effet parmi les 1719 ruptures pendant la période de l'étude, 825 ont impliqué des médicaments sous forme injectable ce qui équivaut à 48% soit presque la moitié des ruptures. Les médicaments injectables ont toujours représenté une part importante des médicaments qui tombent en rupture, comme présenté dans la figure 10. Il est possible de constater selon ce graphique que durant les années d'études les injectables ont engendrés pas moins de 43% des ruptures, avec des valeurs de 50 et 53% pour les années 2015 et 2016. Cette observation est en accord avec ce qui a été trouvée dans la littérature. En effet, selon plusieurs sources, les injectables seraient plus à risque de tomber en rupture que les autres formes galéniques de par leur méthode de fabrication. Toutefois, il est visible que la proportion des produits injectables qui tombe en rupture est en train de diminuer. Effectivement, 50% des ruptures en 2015 comptaient des injectables contre 43% en 2018.

La proportion de médicament ayant cette galénique qui tombe en rupture dépend du nombre de médicaments utilisés avec cette forme. Plus une forme est utilisée plus elle aura de chance de tomber en rupture. En effet, les soins dispensés aux HUG sont des soins de type ambulatoire et stationnaire et l'utilisation de produits injectables dans ces établissements de santé est donc conséquente. Le pourcentage de formes injectables est important par rapport aux autres formes galénique utilisées aux HUG. Par conséquent, l'utilisation massive de cette forme galénique dans le milieu hospitalier peut aussi expliquer le fait qu'elle soit plus sujette aux ruptures que les formes dermiques par exemple qui représente seulement 6.2% des ruptures. Les comprimés représentent également un nombre de ruptures non négligeable, 23.4% des ruptures totales sont comptabilisées pour cette galénique.

#### 4.1.4. Original ou générique : un lien avec les ruptures ?

La question en lien avec le brevet des médicaments a longtemps été associée aux ruptures, et est encore utilisée comme un paramètre essentiel pour classer les ruptures. Dans cette étude, cette classification a également été abordée.

- Molécule non brevetée :

Selon la figure 11 il est remarquable que les molécules les plus touchées par les ruptures sont des molécules non brevetées. En effet, 940 ruptures sont associées à ces molécules ce qui représente 55% des ruptures. Ces médicaments impliquent les molécules qui ne sont plus protégées par un brevet et qui peuvent être fabriquées par plusieurs autres firmes sous différents noms de marque, mais ne sont pas considérés comme générique. Pour certaines, il s'agit de molécules très anciennes, et qui peuvent donc être remplacées par les nouvelles molécules qui arrivent sur le marché. En effet, la demande de prescription d'une molécule est étroitement liée aux indications qu'elles couvrent. Si de nouvelles substances arrivent sur le marché avec des indications plus larges que les anciennes molécules, elles seront plus utilisées. Ces molécules peuvent présenter une faible utilité pour les fabricants qui les produisent, notamment si elles ont un prix qui est bas et que la demande est faible, ce qui peut diminuer leur production et par conséquent provoquer des ruptures. De plus, il semblerait que certaines industries décident de ne plus produire un médicament une fois que le brevet est échu (6). Ainsi, l'arrêt total ou la diminution de la production d'un médicament contribuent à l'augmentation des ruptures.

- Molécules originales avec des génériques sur le marché :

L'arrivée massive des génériques peut être considérée comme une menace pour les produits originaux, c'est pour cela que dans cette étude, il a été choisi de classer les molécules en tant que « original générique » dans une catégorie à part afin de comprendre si un lien existe entre l'arrivée des génériques

et les ruptures pour les préparations originales. Les données récoltées présentées dans la figure 11 montrent que les « originaux génériques » représentent 11% des ruptures.

Les produits originaux sont déjà lancés sur le marché des médicaments et ont déjà fait leur preuve auprès des patients ou des soignants qui les prescrivent. De plus, ces molécules possèdent généralement dans les industries qui les produisent plusieurs lignes de fabrication qui leur permettent de palier à d'éventuels problèmes de fabrication. Pour ce type de molécules, contrairement aux nouvelles molécules qui arrivent sur le marché, elles ont déjà obtenu leur retour sur investissement et possèdent dans les usines des installations qui sont déjà mises en place. Tout de même, certains investissements de la part du fabricant restent nécessaires afin de garantir l'entretien de la production de ces molécules sur le marché.

- Situation des génériques au sein des HUG :

Au même titre, les génériques présentent 11% des ruptures comme indiqué sur la figure 11. Contrairement aux données retrouvées dans la littérature, les génériques ne sont pas les médicaments qui causent le plus de ruptures. Il est évident qu'une pression accrue sur les prix se fait ressentir pour les génériques, de par leur coût inférieur aux préparations originales ce qui peut être la cause de rupture. De plus, les génériques ont longtemps été victimes de pénuries dues à la fabrication de ces molécules sur un unique site de fabrication. Effectivement, si un problème arrive sur le site, il est difficile d'y remédier dans un court délai.

Cependant, une étude réalisée en Europe explique que contrairement aux USA, les génériques sont moins à risque de tomber en rupture. En effet, les prix sont en moyenne plus élevés en Europe ce qui inciterait les fabricants de médicaments génériques à continuer de les fabriquer au contraire des USA où le profit est très limité, ce qui laisse que peu de fabricants sur le marché (39). L'interview réalisé avec une firme spécialisée dans la production de générique permet également d'appuyer cette information. En effet, selon les questions posées au fournisseur, celui-ci affirme que le marché Suisse est toujours prioritaire, car c'est un marché qui est rentable avec des prix élevés même si la Suisse représente un petit volume par rapport à d'autres pays. De plus, avant d'être commercialisés dans un pays, des études économiques sont réalisées en fonction de la molécule originale afin de connaître son potentiel de vente dans le pays en question. Ainsi, une molécule générique n'arrive sur le marché que si le produit original est déjà bien implémenté dans le pays. La firme explique également que si un fabricant possède un large choix de références, le risque de ruptures sera plus élevé pour celui-ci.

Le nombre de ruptures dépend aussi de la quantité de génériques inscrit sur la liste de l'hôpital.

- Molécules protégées par un brevet :

Les molécules encore protégées par un brevet représentent 7% des ruptures, ce qui est inférieur aux autres classes étudiées. Les molécules brevetées sont généralement la seule alternative pour les patients étant donné qu'il n'existe pas encore de générique, ainsi leur fréquence de prescription encourage les fournisseurs à continuer de les produire. De même, avec l'arrivée des génériques et la pression accrue qui se fait ressentir sur les prix, certains fabricants préfèrent investir dans des molécules de nouvelles générations et qui rapportent plus.

Par ailleurs, ces molécules sont souvent produites sur différentes lignes de fabrication qui permet donc une meilleure redondance au niveau de la production en cas de problèmes.

- Produits non soumis à un brevet :

Une autre catégorie a été utilisée pour mieux classer les médicaments. Il s'agit des « produits spécifiques sans brevet ». Cette catégorie de médicament a également provoqué 11% des ruptures sur la période d'études. Le nombre de ruptures a surtout été occasionné par les mêmes produits qui sont souvent tombés en rupture, certains d'entre eux font d'ailleurs partie des 10 médicaments qui occasionnent le plus de ruptures présentées dans le tableau 3. Il est à noter aussi que plus de 50% de ces ruptures ont été générés par le même fournisseur. La structure de ce fournisseur et les ruptures qu'il implique seront discutées dans le paragraphe 4.1.5.



Ainsi, le type de médicament peut être en lien avec les ruptures. En effet, si une molécule est protégée par un brevet avec un prix élevée, elle n'aura pas le même historique de ruptures qu'une molécule ancienne pouvant être remplacée par d'autres substances et avec un prix qui est bas. Cependant, ce raisonnement ne peut pas être adapté pour toutes les situations et il est important de comprendre que le sort des molécules sur le marché est en partie lié aux stratégies qui existent derrière chaque fabricant qui les produit.

#### 4.1.5. Répartition des ruptures entre les fournisseurs et stratégies adoptées

Il est clair que certains fournisseurs occasionnent plus de rupture que d'autres et que les ruptures ne sont pas partagées équitablement entre les différents fabricants. C'est pour cette raison que la structure organisationnelle des différents fournisseurs a été un des éléments de l'étude.

Le tableau 5 montre les cinq fournisseurs produisant le plus de ruptures. En tête de liste, un fournisseur de type familial, responsable à lui seul de 19% des ruptures, suivi d'un pré-grossiste, d'une entreprise multinationale et d'un génériqueur.

La figure 12 met en avant les structures de différents fournisseurs en fonction du nombre de ruptures occasionnées par chacun. Selon ce graphique, les entreprises de type multinationales suivis des familiales sont les deux structures prédominantes en ce qui concerne les ruptures survenues aux HUG. En effet, 32% des ruptures ont été engendrées par une multinationale et 26% par une entreprise familiale ce qui représente plus de la moitié des ruptures occasionnés.

##### ○ Stratégies utilisées pour pallier aux ruptures :

Les stratégies et les enjeux face aux ruptures ne sont pas les mêmes pour les deux types de fournisseurs (familiale et multinationale) et chaque structure à ses propres stratégies qui lui permettent d'exister sur le marché. Les entretiens avec les fournisseurs ont permis d'avoir une meilleure approche de la réalité vécue en industrie par les fournisseurs ainsi que leur stratégie pour minimiser ce risque.

L'entretien avec un fournisseur familial a permis de mettre en avant certains critères qui peuvent expliquer le nombre de ruptures élevées. Le nombre de références de produits qu'ils présentent est un aspect qui peut être en lien avec les ruptures. Il explique qu'un des critères de cette entreprise et qu'ils travaillent à flux tendu en fonction des quantités demandées par leurs clients, la structure s'adapte aux demandes des acheteurs en fournissant une large gamme de produits.

Cette flexibilité peut être vue comme un point fort pour certains acheteurs qui peuvent par exemple demander des concentrations de produits bien spécifiques, cependant elle représente un réel handicap pour le fournisseur qui doit s'adapter à chaque fois. Chaque produit est créé sur une ligne de fabrication qui n'est pas la même pour tous les produits, ce qui prend du temps et peut créer du retard dans les livraisons de produits. Cette structure est de type petite et moyenne entreprise (PME) et compte donc un nombre restreint de collaborateurs, avec un tel carnet de produit, il est difficile de faire face à la concurrence dans le monde pharmaceutique actuel. Cependant, il reste optimiste face à l'amélioration de ce problème en optimisant la production avec l'investissement dans une deuxième ligne de fabrication.

En ce qui concerne les entreprises multinationales, il ressort des entretiens avec deux firmes des similitudes quant aux stratégies adoptées. Une des structures est spécialisée en biotechnologie. Les principales stratégies se résument selon les deux grands axes suivants :

- L'investissement dans la production en développant les moyens de production actuels afin d'avoir une fabrication plus fiable
- Les stocks de sécurité qui permettent de pouvoir palier à d'éventuels problèmes

Une autre approche qui rend ces entreprises moins dépendantes des acteurs externes est qu'ils fournissent leur propre matière première au sein de leur industrie. La provenance de la matière première peut être une des causes liées aux ruptures. En effet s'il existe un problème de contamination avec la matière première ou que celle-ci tombe en rupture, cela se répercute sur le fabricant qui l'utilise pour préparer le produit fini. Ce type de démarche est appelé intégration verticale et permet aux industries

d'avoir un certain contrôle sur le sourcing. Cette stratégie permet donc aux industries de diminuer le risque de ruptures. La fabrication peut se faire sur plusieurs sites de production, ceci est un élément crucial pour les firmes qui leur permet de réduire les ruptures. En cas de problème dans un site de production, il est possible de compenser sur les autres sites disponibles.

Ainsi, tous ces moyens sont mis en place par ces industries afin de réduire au maximum le nombre de ruptures. Pour ces deux entreprises, il semblerait que les stratégies utilisées soient efficaces pour minimiser les ruptures. En effet, le nombre de ruptures est inexistant pour l'entreprise spécialisée en biotechnologie durant la période d'études. De même, le nombre de ruptures pour la deuxième structure est minime.

D'un autre côté, une autre firme multinationale a été rencontrée. Ici, le fournisseur explique que la vie d'un produit sur le marché dépend des décisions d'investissement qui se font sur le produit et que certaines industries vont préférer investir dans des produits innovants. Ce dernier affirme également que la diversification des fournisseurs de matière première est un bon moyen de diminuer le nombre de ruptures.

Les trois entreprises travaillent avec un système de prévision basé sur les chiffres de la consommation habituelle (forecast), qui permet d'estimer les futures tendances du marché. Cependant, ils expliquent que parfois les prévisions ne suivent pas la réalité et qu'il arrive qu'une demande pour un produit soit supérieure aux quantités prédites. Ainsi, il est nécessaire de faire des demandes supplémentaires pour avoir le produit. Etant donné que le marché Suisse est d'un petit volume, il peut parfois être en retrait par rapport à d'autres marchés plus importants.

Une des firmes explique clairement que le marché Suisse n'est pas mis en priorité, sauf pour certains produits ou ils représentent un grand chiffre.

Cependant, selon les firmes, le but final est toujours d'obtenir le produit pour le patient et que certaines manœuvres sont possibles, en cas d'une hausse de demande imprévue, pour faire passer en priorité le marché.

Un point intéressant a été discuté avec une des firmes, qui explique que la priorité qui est donnée à certains marchés se planifie en fonction des mises sur le marché. En effet, si la molécule possède toutes ses indications, elle représentera alors un plus grand marché que dans des pays où les indications sont restreintes. Le remboursement est également un élément pris en compte, car certains produits sont mis sur le marché et pas encore remboursés, donc forcément cela représente un marché moins important en termes de volume.

Ainsi, chaque structure a ses propres stratégies concernant les ruptures et ce sont les logiques derrière celles-ci qui permettent d'estimer les risques qui ne sont pas les mêmes pour chaque entreprise.

#### 4.1.6. Coût et décisions en industrie pharmaceutique

Comme représenté dans la figure 13, les médicaments considérés comme « pas cher » avec un prix inférieur à 100 francs représentent la principale catégorie de médicaments qui tombent en rupture avec une valeur de 85%. Les médicaments « chers » avec un prix compris entre 100 et 1000 francs occasionnent 12% des ruptures et les médicaments « très chers » ayant un coût supérieur à 1000 francs ne représentent que 2% des ruptures.

Les résultats observés tendent à dire que si un médicament à un prix qui est bas il aura plus de chance de tomber en rupture. Il sera discuté dans cette partie le poids du facteur prix en rapport avec les pénuries.

Selon une étude, il est expliqué que le monde pharmaceutique est en train de connaître une restructuration importante (40). En effet, des coûts supplémentaires doivent être pris en charge telle que les coûts d'exploitation qui sont plus élevés qu'auparavant. De même, les marges bénéficiaires sur les médicaments ont connu une baisse. Ainsi, lorsque que le bénéfice d'une industrie devient trop faible, le fabricant se doit de faire de nouveaux investissements qui peuvent engendrer des problèmes de fabrication (40).

Au vu des résultats obtenus, il est légitime d'essayer de comprendre pourquoi la majorité des médicaments tombant en ruptures ne sont pas chers en se demandant si le manque de rentabilité d'une préparation peut freiner la commercialisation de celle-ci par un fabricant.

Pour toutes ces raisons, il a été choisi d'investiguer avec les fournisseurs les aspects économiques en lien avec les ruptures. Selon les différentes réponses données, les fournisseurs affirment que si la demande existe encore sur le marché, un produit ne peut être retiré d'autant plus s'il s'agit d'un produit vital.

Une des firmes explique clairement que la rentabilité pour un produit peut être une des raisons qui poussent l'arrêt de sa commercialisation. Chaque année, une évaluation sur la rentabilité d'un produit est réalisée par rapport à l'investissement fourni pour leur production. Si ce dernier est négatif, il est alors possible de retirer le produit du marché. Toutefois, si l'industrie possède la plus grosse part du marché dans la vente de ce produit et qu'il n'existe pas d'autres alternative, il sera difficile de le retirer. Avec cette explication, il est possible de se demander si ce type de produit serait plus propice aux ruptures étant donné que la firme n'a plus d'intérêt à le produire, mais qu'elle doit tout même le garder sur le marché. Il vient alors à se demander si l'image de marque est la raison qui pousse la firme à garder ce produit dans son carnet. Cela peut être un élément qui entre en jeu dans ce type de décision.

Globalement, les différents fournisseurs évaluent la rentabilité du médicament en fonction de sa nature et de la demande qui existe sur le marché et prennent leurs décisions en fonction de ces critères.

Un produit ayant une faible marge bénéficiaire et qui représente un faible volume sur le marché peut être une des composantes qui fait tomber un médicament en rupture par manque d'intérêt financier de la part du fournisseur. Cependant, les ruptures touchent également d'autres produit avec des prix élevés.

Une proportion élevée de médicament utilisée dans les établissements de santé n'est pas cher ainsi, il ne faut pas les considérer comme forcément liées aux ruptures. En effet en analysant les médicaments n'ayant pas connu de rupture 69% (Annexe 14) d'entre eux sont des médicaments pas chers et ne sont pourtant pas tombés en rupture.

Le prix d'un médicament est certes un facteur influençant les ruptures, mais pas uniquement, les stratégies derrière chaque entreprise sont également en lien avec les pénuries.

Les décisions des fabricants quant à l'arrêt de commercialisation d'un produit dépendent du type de la molécule et des thérapies qu'elles soignent. En effet, s'il s'agit d'un médicament vital ou critique, la décision du fabricant ne sera pas la même que s'il s'agit d'un médicament secondaire d'autant plus si celui-ci présente différents formes galéniques et dosages disponibles sur le marché qui peuvent le remplacer.

Il serait intéressant d'élargir l'étude en investiguant si un lien existe entre la marge bénéficiaire que reçoit le fabricant et les ruptures. Par exemple investiguer si un produit qui a un prix considéré comme faible, mais avec une grande marge bénéficiaire pour le fabricant et qui se vend sur un grand volume peut avoir un impact sur les ruptures.

Afin de mieux comprendre l'aspect économique lié aux décisions des fournisseurs il est possible d'illustrer cela à l'aide de la matrice BCG (Boston consulting group) présenté dans la figure 18 ci-dessous.

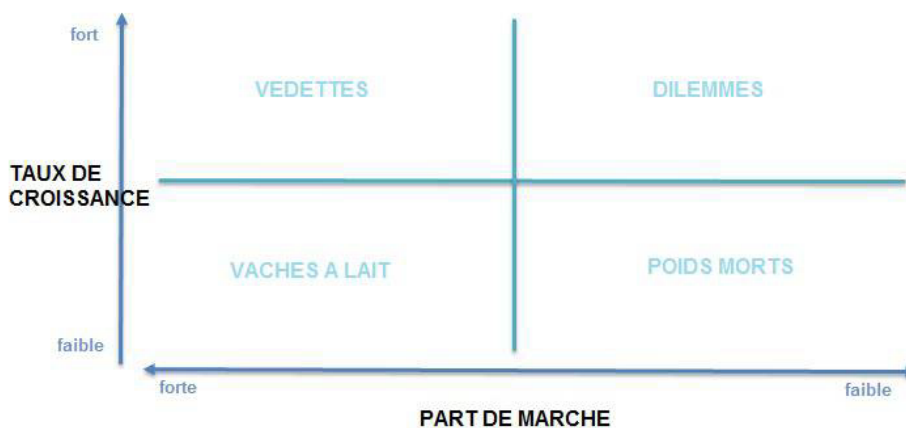


Figure 18 Matrice BCG

La figure 18 représente le taux de croissance en fonction de la part de marché. Cette matrice permet de comprendre les éventuels choix pris par certains fournisseurs.

La matrice comprend les quatre catégories suivantes : vedettes, dilemmes, vaches à lait et les poids morts. Les vedettes représentent un atout pour l'entreprise qui les produit, car ils ont un taux de croissance fort et un part de marché importante. Ainsi, la commercialisation de ces produits est rentable. Au contraire, les poids morts ont un faible taux de croissance et une part de marché qui est faible, ils peuvent être comparés à des molécules anciennes qui ne sont plus vraiment utilisées et dont l'intérêt de la commercialisation pour le fabricant est limité. Ce type de médicament peut être vu comme ceux ayant potentiellement un risque de rupture plus élevé.

Les vaches à lait représentent une forte part de marché sur un marché en faible croissance, ainsi, il est intéressant de les produire étant donné qu'elles génèrent un certain capital.

Les dilemmes ont une faible part de marché sur un marché ayant une forte croissance. Ainsi, il en vient à se poser la question quant à la continuité de leur mise sur le marché. Il est possible de relier cela dans cette étude avec les médicaments qui occasionnent des ruptures. En effet, les fabricants doivent investir dans ces produits afin qu'ils puissent acquérir une plus grande part de marché.

#### 4.2. Machine learning : un bon outil pour la prévision des ruptures ?

Les résultats obtenus à l'aide du machine learning permettent d'avoir une idée sur les attributs les plus caractéristiques des ruptures selon les trois modèles ci-dessous.

- Extra trees classifier :

La figure 14 donne la représentation des 10 attributs par ordre d'importance selon le modèle extra trees classifier. Ce modèle est une variante de la famille du random forest. Par ailleurs, il semblerait que ce type de classificateur améliore la prédiction pour des problèmes de classification complexes contenant plusieurs variables interdépendantes (41) (42).

L'axe des abscisses de la figure 14 est une échelle propre au modèle qui permet de situer l'importance de l'attribut. Afin de mieux interpréter ces résultats, considérons l'attribut fréquence qui apparaît en tête de liste. L'attribut résume la fréquence d'utilisation d'un médicament à faible, moyenne, élevée et inconnue pour les médicaments dont la fréquence n'a pas pu être déterminée. La distribution des valeurs de cet attribut pour les deux catégories de médicaments est présentée dans le tableau en annexe 15.

En comparant les valeurs obtenues pour les deux catégories de médicaments, il est visible qu'un plus grand nombre de médicaments en rupture avaient une forte fréquence contrairement aux médicaments sans rupture. Les médicaments en rupture comptent 47 produits avec une forte fréquence contre 6 pour les médicaments sans ruptures. Le modèle confirme donc l'intuition que plus un médicament est demandé plus le risque qu'il tombe en rupture est grand. Pour les médicaments à faible usage, il est plus difficile de trancher étant donné que la proportion est du même ordre pour les deux classes de médicaments. Cependant, il est tout de même notable selon les résultats obtenus que 71% des médicaments en rupture ont une faible fréquence d'utilisation. Au vu de ces résultats, il est possible de les interpréter de deux façons. Tout d'abord, une faible consommation d'un médicament peut pousser un fabricant à limiter la production de ce médicament, car il représente une faible part de marché. Au contraire, une fréquence élevée peut être elle aussi problématique, surtout lors d'une augmentation inattendue de la demande, où il est difficile pour le fournisseur de préparer les quantités demandées. Dans les deux cas un risque de rupture existe.

Le deuxième attribut le plus important selon ce modèle est le « prix » du médicament. Ainsi, selon le modèle, le prix d'un médicament peut avoir un impact sur le fait que celui-ci tombe ou non en rupture. Comme discuté dans le paragraphe 4.1.6 le prix d'un médicament peut être un facteur déterminant pour les ruptures, surtout que la majorité des pénuries rencontrées comptent des médicaments à faible prix. Ce modèle confirme donc l'hypothèse que le prix d'un médicament peut jouer un rôle dans les ruptures et en associant cette information aux résultats trouvés dans la partie précédente, il est possible d'émettre l'hypothèse les médicaments à faible prix ont plus de chance d'impacter les ruptures que ceux ayant un prix élevé.

Le troisième élément que le modèle considère comme important est le « fournisseur Bichsel ». Ces résultats semblent logiques et coïncident avec ce qui a été trouvé en analysant les ruptures. En effet, il est visible selon le tableau 3 que ce fournisseur est celui qui occasionne le plus de rupture. De même, ce fournisseur est responsable des 8 médicaments sur 10 qui font le plus de rupture aux HUG (Annexe 13). D'autres éléments ressortent de ce modèle tel que le « fournisseur MSD », ce qui est également retrouvé dans le tableau 3, où ce fournisseur apparaît comme le troisième fabricant provoquant le plus grand nombre de ruptures. La structure du fournisseur ressort également avec ce modèle sous « entreprise familiale ». Comme cela a été évoqué dans la section 4.1.5 une structure familiale et particulièrement ce fournisseur possède des enjeux et des stratégies qui lui sont propres et qui peuvent être la raison du nombre élevée de ruptures. Le « fournisseur Bichsel » a été considéré comme une structure de type familiale dans cette étude, il est alors possible que l'importance de ces attributs soit corrélée. En effet, le nombre conséquent de rupture crée par ce fournisseur qui est donc une structure de type familiale rend ces deux attributs impactant.

- Random forest :

La figure 15 met en avant la classification des attributs les plus importants selon le modèle du random forest. Pour ce modèle l'attribut « fournisseur Bichsel » ressort en premier ce qui semble logique au vu de tous les résultats trouvés. La fréquence de consommation est également considérée comme un facteur de rupture pour ce modèle. De même le type de fournisseur « entreprise familiale » est présent. Ces trois attributs apparaissent aussi comme les plus importants pour le modèle de l'extra trees classifier. Ainsi, une attention plus particulière à cette population de médicament est nécessaire. D'autres attributs sont également mis en avant par ce modèle tel que la « forme galénique comprimé » ou les « molécules brevetée ». La forme galénique comprimé est la deuxième forme qui produit le plus de ruptures après les injectables, ainsi le choix de cette classe de médicament est compréhensible. D'autres résultats obtenus suscitent une réflexion plus profonde, les « molécules brevetées », selon les données de l'analyse réalisée dans la première partie montrent que cette catégorie de médicaments ne sont a priori pas les classes les plus touchées par les ruptures au sein de l'hôpital. Ainsi, il serait intéressant de comprendre la logique du modèle.

Ce type de modèle établit des connexions très profondes et les résultats trouvés peuvent parfois être difficiles à interpréter. Il est possible que toutes les molécules brevetées qui tombent en rupture aient la même caractéristique par rapport à un facteur donné que le modèle interprète comme important. Par exemple, toutes les molécules brevetées ont connu une rupture sur une courte durée et cet élément selon le modèle augmenterait le risque que ces médicaments soient plus propices aux ruptures. Bien évidemment, cela reste des suppositions, car il est complexe de comprendre toutes les connexions établies par l'algorithme du modèle.

- Régression logistique

La régression logistique est un moyen de vérifier si des variables indépendantes sont capables de prédire une variable dépendante binaire (43) Les modèles de régressions décrivent la variation de la distribution d'une variable de réponse en fonction des niveaux de variables explicatives (37).

Le modèle de régression suit la fonction ci-dessous :

$F = (X ; Y)$  avec X : variable explicative et Y : variable de réponse

Le modèle étudié utilise les variables explicatives (forme galénique, prix...) comme élément prédicteur pour trouver la variable de réponse Y, qui représente dans cette étude la prédiction d'une rupture.

La figure 16 met en exergue les éléments les plus caractéristiques des ruptures selon le modèle de la régression logistique. Le « fournisseur MSD » et le « fournisseur Hanseler » ressortent en troisième et quatrième position respectives pour ce modèle. En analysant le rapport entre les ruptures et ces deux fournisseurs, il est visible selon le fichier analysé qu'une plus grande proportion de médicaments tombés en rupture a été fournis par MSD. Cela se confirme avec le tableau 5 où MSD est représenté comme le troisième fournisseur ayant provoqués le plus de rupture.

De même, le fournisseur Hanseler est exclusivement présent chez les médicaments ayant connu des ruptures, ainsi tous les médicaments fournis par Hanseler ont connu une rupture durant la période d'étude. Ce modèle place également le « fournisseur Bichsel » en première position.

#### 4.2.1. Comparaison des résultats obtenus par les différents modèles

En comparant les résultats obtenus, il est visible que certains attributs significatifs ressortent dans les trois modèles. Ainsi, il sera intéressant d'évaluer l'impact de ces attributs et d'essayer de comprendre les logiques qui émanent de ces choix. Les deux modèles extra trees et random forest ont donné des attributs quasiment similaires : sept attributs sur les dix sont les mêmes pour ces modèles. Le modèle de la régression logistique se différencie par les deux autres dans le choix des attributs qui concerne les fournisseurs. En effet, la moitié des attributs choisis par ce modèle sont des noms de fournisseurs dont deux d'entre eux ont été déterminés par le modèle extra trees.

Par ailleurs les modèles divergent sur certains points. En effet, certaines caractéristiques sont retrouvées que chez un modèle sur les trois et sont parfois plus complexes à interpréter.

#### 4.2.2. Evaluation de la qualité du modèle prédictif

La figure 17 représente la prédiction de chacun des trois modèles pour les 5 médicaments testés.

Les résultats obtenus montrent que l'adriblastine est le seul médicament pour qui un modèle sur trois, l'extra trees, a prédit un risque de non-rupture. Les deux autres modèles : régression logistique et random forest ont prédit un risque de rupture pour ce médicament. Ainsi, pour cette molécule, deux modèles sur trois ont prédit une rupture. En combinant les résultats des trois modèles, l'Adriblastine avait donc 66% de chance de tomber en rupture. Pour les quatre autres médicaments évalués, les trois modèles ont prédit une valeur de 1, soit un risque de rupture.

Cela permet de mettre en avant l'impact de l'élaboration d'un modèle prédictif pour l'étude des ruptures. Toutefois, il faut avoir du recul par rapport aux résultats donnés par les modèles, en analysant le médicament en question en fonction de tous les autres déterminants étudiés. C'est pour cette raison que l'outil d'aide à la décision a été mis en place.

Il serait intéressant de pouvoir étudier dans la continuité de l'étude le taux d'erreur du modèle sur les médicaments qui ne tomberont pas en rupture et qu'il a indiqué comme tombant en rupture afin de mieux juger sa capacité de prédiction.

#### 4.3. Analyse humaine versus machine learning

En comparant les différents résultats obtenus par l'analyse du fichier Excel et ceux des modèles mathématiques, ils convergent sur certains points. En effet, certains attributs retrouvés en analysant le fichier des ruptures sont aussi ressortis dans les modèles. L'exemple des fournisseurs « Bichsel » et « MSD » montre de par les deux types de procédé que ces caractéristiques peuvent avoir un rôle dans les ruptures. Comme mentionné dans le tableau 5, ces deux fournisseurs font partie des 5 premiers fabricants qui provoquent le plus de rupture. Toutefois, l'attribut « fournisseur MSD » n'a pas été vu comme un facteur déterminant dans l'analyse humaine, mais une fois trouvé dans le modèle mathématique il apparaît plus logique.

Certains attributs sur lesquels il est difficile de trancher en regardant uniquement les statistiques ont été mis en avant par deux modèles, tel que la fréquence de consommation ou le prix. Ainsi, il apparaît plus clair que ces attributs peuvent jouer un rôle dans les ruptures. De même, le modèle du random forest met en avant les molécules brevetées comme un facteur important pour les ruptures. Cette information n'a pas été interprétée de cette façon d'après les statistiques obtenues ainsi que sur la littérature. Il est possible que certains paramètres paraissent anodins lors d'une analyse faite par un humain, mais qui en réalité sont un facteur à prendre en considération selon un modèle basé sur l'apprentissage en profondeur. L'inverse est également possible, certains attributs semblent cohérents pour les humains qui les analysent, mais ces derniers ne sont pas forcément retrouvés dans ces modèles. La forme galénique injectable, qui représente environ la moitié des ruptures, n'apparaît dans le classement d'aucun modèle. De même, la classification selon le code ATC n'apparaît dans aucun des trois modèles, tandis que ce paramètre a été vu comme potentiellement important lors de l'analyse humaine.

- Déterminants ressortis par les différentes méthodes d'analyse :

Ce travail a permis de faire la comparaison entre différentes sources d'informations obtenues par différents moyens. Ainsi, les déterminants considérés comme impactant ont été regroupés dans le tableau ci-dessous par ordre d'importance. Le modèle 1 est l'extra trees classifieur, le modèle 2 le random forest et le modèle 3 la régression logistique.

Tableau 7 Synthèse des différents déterminants des ruptures ressortis par les analyses

Importance du déterminant	Littérature	Analyse locale	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
1	Injectable	Bichsel	Bichsel	Bichsel	Bichsel
2	Générique	Injectable	Fréquence de consommation	Fréquence de consommation	MSD
3	Générique et injectable	Molécule non brevetée	Prix faible	Structure familiale	Hanseler
4	Nombre de fabricants restreints	MSD	Structure familiale	Prix faible	Grossiste
5	Classe thérapeutique	Médicaments pas cher	MSD	Comprimé	Gruenthal

En associant le travail d'un humain et de la technologie, il en ressort des paramètres intéressants. Selon le tableau ci-dessus il est visible que certaines caractéristiques trouvées dans l'analyse locale sont aussi présentes dans les modèles. De même le modèle a mis en avant des informations qui ne ressortent pas dans le travail humain. Ainsi, la combinaison des différents déterminant trouvés par les modèles permet de mieux comprendre certains aspects liés aux ruptures.

#### 4.4. Algorithme décisionnel : création de solutions potentielles

L'outil mis en place va permettre de trancher entre ce qui est prédit par le modèle et ce qui est faisable dans la pratique. Les différents déterminants ressortis par les analyses vont permettre l'élaboration de cet algorithme et des solutions qu'il contient. La forme injectable a été vue comme celle provoquant le plus de ruptures. Ainsi, il est important de discerner les médicaments selon cette galénique. Les médicaments sont de nature différente et le risque n'est pas le même pour chaque molécule. C'est pour cela que cet algorithme permet de faire la distinction entre les molécules ayant un réel impact sur les patients et les autres. Les solutions trouvées ont été désignées en fonction de la criticité de la rupture. En effet, si celle-ci touche des médicaments d'urgence et que la quantité de produits en stock ne permet pas de tenir en cas de rupture, il est alors préférable de prévoir une certaine quantité en stock. Il est clair que la question des coûts de stockage est un élément à prendre en compte et il n'est pas possible de faire un stock de réserve pour tous les médicaments que le modèle indique comme ayant un risque de rupture. C'est pour cela que cette option a été mise dans l'algorithme uniquement pour les médicaments d'urgence et pour qui la quantité restante est estimée comme insuffisante. En augmentant le nombre de commandes, certains coûts augmentent tel que ceux liés à la logistique. Au contraire en travaillant à flux tendu les coûts de stockage vont diminuer, il est donc important de trouver un certain équilibre en fonction du type de médicament. De même un risque de rupture pour un médicament dit essentiel, n'implique pas directement une augmentation des stocks. Plusieurs options sont possibles, en effet, si le médicament existe en plusieurs dosage ou peut-être facilement trouvé chez d'autres fabricant, il ne sera pas nécessaire d'agir. La liste des déterminants établis dans le tableau 7 sera également utilisée dans cet algorithme. Cela permettra de discerner les actions en fonction de ce qui a été ressortis dans les analyses.

#### 4.5. Forces et limitations de l'étude :

L'association des différentes sources d'informations augmente la valeur de l'étude en apportant des informations complémentaires par le biais de différents procédés. L'utilisation du machine learning est aussi un point fort de ce travail. L'application de cet outil dans la prévision des ruptures n'a pas encore été utilisée pour ce sujet dans l'état actuel des connaissances. Cela permet d'évaluer la qualité et la nécessité d'utiliser un modèle prédictif pour évaluer les ruptures. La qualité du modèle a pu être jugée à travers des essais, ce qui permet de donner de la valeur à cet outil dans la prévision des ruptures. De même, la réalisation d'un outil d'aide à la décision pourra être utilisée sur le terrain pour optimiser la gestion des pénuries et par conséquent faire gagner du temps pour les personnes qui l'utilisent.

Cependant, il faut toujours garder un certain recul par rapport aux résultats trouvés. Tout d'abord, il s'agit d'une étude locale réalisée au sein des HUG. Certains paramètres peuvent être spécifiques à cet environnement et ne peuvent être extrapolés ou utilisés de manière générale pour qualifier les ruptures. De même, l'interview avec les fournisseurs apporte plusieurs informations cependant les éléments de réponses sont à analyser avec finesse, car il ne faut pas oublier que chaque structure possède ses enjeux. Ainsi, certaines notions sont gardées dans la confidentialité et il est difficile d'accéder à toutes les données.

Par ailleurs le machine learning génère plusieurs modèles et pas seulement trois. Il aurait fallu analyser chacun des modèles proposés afin d'avoir un avis mieux construit en essayant de voir quelle est la répétabilité de chaque paramètre. Ce qui a été réalisé dans ce travail est un exemple pour démontrer l'intérêt de ressortir les attributs les plus importants. Cependant, le lien de causalité n'est pas toujours évident et nécessite parfois une combinaison d'attributs. Il en ressort donc que la qualité des données à fournir est cruciale. On parle de qualité des données pour résumer à la fois la quantité des données et leur distribution sur les deux classes (rupture ou non) afin d'éviter un verdict biaisé. En effet, l'idéal est d'avoir le même nombre de données pour les deux catégories de médicaments. Or, dans cette étude, le nombre de médicaments sur les deux classes n'est pas identique. La qualité des données à analyser peut être assez complexe, car il est difficile de savoir quoi inclure, certains attributs peuvent être importants, mais sont assez difficile à évaluer. Il faut donc tester et essayer de raffiner les attributs le plus possible (moins générique vers du plus spécifique) et avoir quelque chose qui englobe la réalité. De plus, les modèles se basent uniquement sur les données du fichier Excel qui leur a été fourni qui n'est autre qu'un travail humain. Il aurait fallu élargir la période d'étude pour avoir une vision plus large de l'évolution des pénuries, cependant une analyse de ce type prend beaucoup de temps et n'est pas simple à réaliser. De même, les attributs pour caractériser les ruptures ont été choisis sur la base de ce qui a été vu dans la littérature et ce qui a été discuté avec les fournisseurs, mais ce ne sont pas les seuls déterminants qui peuvent caractériser les ruptures. La recherche d'autres attributs permettra d'affiner les résultats et donner plus de robustesse à l'étude.

#### 5. Conclusion et perspectives

En conclusion, cette étude a permis d'avoir une vision plus claire des ruptures et de certains facteurs liés à la survenue de celles-ci. Le bilan de l'analyse des médicaments ayant connu des ruptures au sein des HUG sur une période donnée a tout d'abord permis de ressortir les caractéristiques principales des ruptures. Par exemple, la forme galénique est un attribut intéressant étant donné qu'environ la moitié des ruptures sont occasionnées par des produits injectables. Les interviews avec les fournisseurs ont également permis de mettre en avant les stratégies utilisées pour pallier aux ruptures et ainsi comprendre les liens avec celles-ci. Cette étude a permis de juger l'intérêt d'utiliser un moyen prédictif pour les ruptures. Des essais sur certaines ruptures ont été effectués et montrent que cette technique peut être un bon moyen pour prédire le risque de rupture.

Il a été observé que certains paramètres reviennent dans les deux types d'analyses tels que le type de fournisseur et la fréquence de consommation d'un médicament. D'autres attributs, au contraire, ne sont présents que dans une des analyses. C'est pour cela que la combinaison de toutes les informations est importante pour permettre une meilleure compréhension des attributs et leur relation avec les ruptures. Au final, les différentes données ont permis de ressortir les déterminants vus comme les plus impactant pour les ruptures.



Cependant, il faut garder en tête que les pénuries de médicaments sont de nature assez complexes et multidimensionnelles et peuvent donc être difficilement prévisibles. Ainsi, la création de l'algorithme d'aide à la décision permettra de mieux cibler les actions en fonction des différents types de risque.

Dans le but d'améliorer l'étude et la qualité du modèle fourni, il serait intéressant d'augmenter la taille des données. En effet, les résultats obtenus par ces modèles sont corrélés au nombre et à la qualité de données qui leur sont fournies. Plus le modèle sera entraîné avec un nombre élevé de données, plus la prédiction de celui-ci sera meilleure avec des résultats les plus concrets possible. Par ailleurs, il serait intéressant de se pencher sur tous les modèles extraits par le machine learning et pas seulement trois afin d'avoir une comparaison plus large et par la suite juger quels sont les modèles qui semblent être les plus pertinents. Lors de la prédiction du modèle, il faudrait pouvoir juger les résultats obtenus en fonction de la pondération attribuée à chaque modèle.

Certaines pistes seraient intéressantes à étudier et à intégrer dans le modèle, afin de l'affiner le plus possible. Les causes des ruptures n'ont pas fait l'objet d'enquête dans cette étude, mais sont un bon élément à investiguer. De même, la provenance de la matière première ainsi que le nombre de fournisseurs de celles-ci disponible sur le marché permettrait d'avoir plus de recul quant aux ruptures. Enfin, la priorité du marché Suisse pour les différents fournisseurs est une autre interrogation qu'il serait enrichissant d'étudier. En effet, le marché Suisse possède certaines particularités de par son petit volume, mais aussi à travers les restrictions qui sont imposées sur les emballages des médicaments. Ces derniers sont fabriqués sur des lignes différentes des autres pays et cela peut représenter un inconvénient pour le fabricant qui peut décider de mettre en retrait sa production.

## 6. Bibliographie

1. Gray A, Manasse H. Shortages of medicines: a complex global challenge. *Bull World Health Organ.* 2012;90(3):158-158A. DOI: 10.2471/BLT.11.101303
2. Fittler A, Vida RG, Rádics V, Botz L. A challenge for healthcare but just another opportunity for illegitimate online sellers: Dubious market of shortage oncology drugs. *PLoS ONE.* 2018;13(8):e0203185. DOI: 10.1371/journal.pone.0203185
3. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Front Pharmacol.* 2015;6. DOI: 10.3389/fphar.2015.00253
4. Ventola CL. The Drug Shortage Crisis in the United States. *Pharm Ther.* 2011;36(11):740-57.
5. Mazer-Amirshahi M, Pourmand A, Singer S, Pines JM, van den Anker J. Critical drug shortages: implications for emergency medicine. Schneider S, directeur. *Acad Emerg Med.* 2014;21(6):704-11. DOI: 10.1111/acem.12389
6. Conseil Fédéral. Sécurité de l'approvisionnement en médicaments : rapport du Conseil Fédéral en réponse au postulat Heim (12.3426) du 4 juin 2012 [En ligne]. Berne: Confédération suisse; 2016 [cité le 21 avril 2019]. Disponible: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/biomed/heilmittel/bericht-sicherheit-mediversorgung.pdf.download.pdf/bericht-sicherheit-mediversorgung-fr.pdf>
7. Organisation mondiale de la Santé. La sélection des médicaments essentiels. *Perspect Polit OMS Sur Médicam.* 2002;2(4):1-6.
8. Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux. Recommandations pour surmonter les ruptures de stock de médicaments [En ligne]. Berne: GSASA; 2012 [cité le 28 janvier 2019]. Disponible: <https://www.gsasa.ch/deliver.cfm?f=0CD89DA59212A7CBAEDB92D04852B6BD8E2977A394AE38A8831489BB8FEC99682E89A35B9DBBB4B04C9BDD1B2449482F3AD87FAA1928FE38C9842ADBC5B8380044BF652858AB1BCA421CCF6905FCF79AF0FEBECC5BB5B5B&type=.pdf>
9. Patel SM. SM Journal of causes, impact and management of pharmacology and drug shortage crisis. *SM J Pharmac Ther.* 2015;1(1):1002.
10. American society of health-system pharmacists. [En ligne]. Drug Shortages Statistics [cité le 21 janvier 2019]. Disponible: <https://www.ashp.org/drug-shortages/shortage-resources/drug-shortages-statistics>
11. Plagge H, Desax C, Egger R. Ruptures de stock de médicaments: un véritable défi pour le pharmacien d'hôpital. *pharmaJournal.* 2012;11:15-7.
12. Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays. Anticiper les pénuries de médicaments : obligation de notifier les médicaments critiques. Berne: Confédération suisse; 2014 p. 1-8.
13. European association of hospital pharmacists. EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages to improve patient outcomes : medicine shortages in european hospitals. Brussels; 2018.
14. World health organisation. Global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. *Who Drug Inf.* 2016;30(2):171-357.
15. Jean-Pierre Decool, sénateur du Nord. Pénurie de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament : Rapport d'information n° 737 [En ligne]. Paris: République française; 2018 2017 [cité le 28 janvier 2019]. Disponible: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737-syn.pdf>
16. Besançon L, Chaar B. Report of the international summit on medicines shortage [En ligne]. Toronto: Fédération internationale pharmaceutique; 2013 [cité le 21 janvier 2019]. Disponible: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20979en/s20979en.pdf>
17. Calfayan E, Lamon S, Beney J. Alternatives thérapeutiques suite aux problèmes d'approvisionnement : quel surcoût ? [En ligne]. Zurich; 2015.
18. American, Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am J Health-Syst Pharm.* 2018;75:e593-601.
19. Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC. The effect of a piperacillin/tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and clostridium difficile risk in 88 US medical centers. *Clin Infect Dis.* 2017;65(4):613-8. DOI: 10.1093/cid/cix379
20. IMS institute for healthcare informatics. Drug shortages : a closer look at products, suppliers and volume volatility [En ligne]. Parsippany; 2011 [cité le 23 janvier 2019]. Disponible: <http://eyeonfda.com/wp-content/uploads/2011/11/IMS-IHI-Drug-Shortages-Report-Final.pdf>
21. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Simoens S. Drug shortages in European countries: a trade-off

- between market attractiveness and cost containment? *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):1-9. DOI: 10.1186/1472-6963-14-438
22. Fox ER, Sweet BV, Jensen V. Drug shortages: a complex health care crisis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):361-73. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.014
23. Kweder SL, Dill S. Drug shortages: the cycle of quantity and quality. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(3):245-51. DOI: 10.1038/clpt.2012.235
24. Kussmann S, Muff P, Wiedemeier P, Bochatay L, Beney J, Meyer-Masseti C. La sécurité des patients à toutes les étapes du processus de médication. *Bull Médecins Suisses.* 2015;96(38). DOI: 10.4414/bms.2015.03960
25. Zahra Z, Anouk S, Dominique A. Industrie pharmaceutique : cours d'économie nationale Prof. J-C Lambelet. HEC lausanne; 2002.
26. De Weerd E, Simoens S, Hombroeckx L, Casteels M, Huys I. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;71(2):251-8. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.01.005
27. Videau M, Chemali L, Stucki C, Saavedra-Mitjans M, Largana S, Guerin A, et al. Drug shortages in canada and selected european countries: a cross-sectional, institution-level comparison. *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(1):7-15. DOI: 10.4212/cjhp.v72i1.2863
28. The global fund office of the inspector general. Processus de la chaîne d'approvisionnement du Fonds mondial dans les pays [En ligne]. Genève; 2017 [cité le 26 avril 2019]. Disponible: [https://www.theglobalfund.org/media/6427/oig\\_gf-oig-17-008\\_report\\_fr.pdf?u=636898879380000000](https://www.theglobalfund.org/media/6427/oig_gf-oig-17-008_report_fr.pdf?u=636898879380000000)
29. PricewaterhouseCoopers. Pharma 2020: supplying the future which path will you take? Pharma 2020 [En ligne]. 20 février 2011 [cité le 17 avril 2019]. Disponible: <https://www.pwc.ch/en/publications/2016/pharma-2020-supplying-the-future.pdf>
30. Duliere JF. Médicaments : ruptures de stocks rupture d'approvisionnement. [En ligne]. Paris; 2013 [cité le 17 avril 2019].
31. Enderli S, Käch S, Sandmeier H, Wüthrich J. Le marché du médicament en Suisse [En ligne]. 25<sup>e</sup> éd. Bâle: Interpharma; 2018 [cité le 28 janvier 2019]. Disponible: [https://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt\\_schweiz\\_2017\\_f\\_final\\_0.pdf](https://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt_schweiz_2017_f_final_0.pdf)
32. sommetinternational.pdf. [En ligne]. [cité le 21 janvier 2019].
33. Département fédéral de l'économie de la formation et de la recherche, Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays. Bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain Rapport sur la période octobre 2015 à fin 2016. Confédération suisse; 2017.
34. Belaiche AM. Anatomic therapeutic chemical classification & defined daily doses [En ligne]. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2015 [cité le 19 avril 2019]. Disponible: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/8document\\_atc.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/8document_atc.pdf)
35. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep learning [En ligne]. Cambridge, MA: MIT press; 2016 [cité le 26 avril 2019]. Disponible: [http://thuvien.thanglong.edu.vn:8081/dspace/bitstream/DHTL\\_123456789/4227/1/10.4-1.pdf](http://thuvien.thanglong.edu.vn:8081/dspace/bitstream/DHTL_123456789/4227/1/10.4-1.pdf)
36. Zhang W, Du T, Wang J. Deep learning over multi-field categorical data. Dans: Ferro N, Crestani F, Moens M-F, Mothe J, Silvestri F, Di Nunzio GM, et al., directeurs. *Advances in Information Retrieval.* Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-30671-1\_4
37. Agresti A. An introduction to categorical data analysis [En ligne]. 2nd éd. New Jersey: John wiley & sons, Inc.; 2007 [cité le. Disponible: <https://mregression.files.wordpress.com/2012/08/agresti-introduction-to-categorical-data.pdf>
38. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44. DOI: 10.1038/nature14539
39. Kantarjian H, Zwelling L. Cancer drug prices and the free-market forces: Cancer Drug Prices and the Free-Market Forces. *Cancer.* 2013;119(22):3903-5. DOI: 10.1002/cncr.28330
40. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. Lexchin J, directeur. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0125691. DOI: 10.1371/journal.pone.0125691
41. Maier O, Schröder C, Forkert ND, Martinetz T, Handels H. Classifiers for Ischemic Stroke Lesion Segmentation: A Comparison Study. Hu D, directeur. *PLOS ONE.* 2015;10(12):e0145118. DOI: 10.1371/journal.pone.0145118
42. Geurts P, Ernst D, Wehenkel L. Extremely randomized trees. *Mach Learn.* 2006;63(1):3-42. DOI: 10.1007/s10994-006-6226-1
43. Desjardins J. L'analyse de régression logistique. *Tutor Quant Methods Psychol.*

## 7. Annexe

Annexe 1 Questionnaire fournisseurs .....	39
Annexe 2 Tableau récapitulatifs des réponses des fournisseurs .....	40
Annexe 3 Représentation des données brutes dans le fichier Excel pour le premier groupe de médicaments .....	42
Annexe 4 Représentation des données brutes dans le fichier Excel pour le deuxième groupe de médicaments .....	43
Annexe 5 Encodage des attributs d'un médicament X par le machine learning .....	44
Annexe 6 Liste des médicaments avec le nombre de ruptures respectives.....	45
Annexe 7 Répartition des ruptures par fournisseur.....	67
Annexe 8 Fréquence de consommation des médicaments tombés en rupture durant l'année 2018.....	70
Annexe 9 Distribution de l'attribut gamme pour les médicaments en ruptures .....	71
Annexe 10 Nombre de ruptures par catégorie de médicament .....	72
Annexe 11 Durée de rupture par médicaments.....	73
Annexe 12 Distribution des ruptures selon le code ATC sur la période 2015-2019 .....	78
Annexe 13 Fournisseurs des 10 premiers médicaments en rupture .....	79
Annexe 14 Distribution des médicaments par classe de prix chez les produits sans rupture ...	80
Annexe 15 Distribution de l'attribut fréquence pour les deux catégories de médicaments.....	81

*Annexe 1 Questionnaire fournisseurs*

- 1) Quelle est la structure de votre entreprise ? (Filiale, représentation, familiale, structure côté en bourse)
- 2) Dans le futur, estimez-vous que le nombre de médicaments en rupture à tendance à croître ou à décroître ? Si oui/non pourquoi
- 3) Quels sont les moyens de communication mis en place par votre industrie afin de divulguer le plus rapidement possible l'annonce de la rupture à l'interne et auprès des clients ?
- 4) Quels sont les moyens mis en place pour éviter/anticiper les ruptures ?
- 5) Pensez-vous qu'un système d'information mis à disposition du fabricant pourrait aider à mieux vous préparer face aux ruptures de matières premières ? Si le niveau d'information est trop bas que faites-vous ? Quelle serait votre stratégie sur le long terme ? changer de fournisseur ou l'intégrer dans la société ?
- 6) Dans le futur, supposons que vous soyez leader dans une grande firme multinationale, comment procéderiez-vous afin d'éviter au maximum les ruptures (pour éviter les risques liés à l'image de marque ...) ?
- 7) Quel est l'impact de ces ruptures au niveau de votre entreprise ? (Impact des ruptures de matières premières et impact des ruptures de produits finis non livrables chez les clients) -> Sur quoi cela impacte le plus (image de marque, chiffre d'affaire ...) ?
- 8) Pensez-vous que l'élaboration d'un modèle d'anticipation aiderait mieux à la gestion des ruptures ? Quel serait selon vous les éléments qui composeraient ce modèle ?
- 9) Selon vous quelle caractéristique fait qu'un médicament tombe plus en rupture qu'un autre (forme galénique, coût, processus de fabrication, conditionnement...)
- 10) La provenance d'une matière première peut-elle augmenter ses chances de tomber en rupture ? Si oui quelle stratégie avez-vous implémenté pour changer cela ?
- 11) Les produits oncologiques ancienne génération ont-ils plus de chance de tomber en rupture par rapport à ceux de la nouvelle génération ? Pourquoi ?
- 12) L'aspect économique peut-il être un frein pour l'arrêt de production d'un produit ?
- 13) Avez-vous un marché cible ?
- 14) L'approvisionnement du marché Suisse est-il mis en priorité ?

Annexe 2 Tableau récapitulatifs des réponses des fournisseurs

Fournisseur	Sanofi	Bichsel	Sandoz	Roche	Amgen
Modèle de l'entreprise	Multinationale	Familiale	Généricateur	Multinationale	Multinationale
Evolution de la tendance des médicaments en rupture	Cela dépend des décisions d'investissements sur le produit. Certaines usines préfèrent investir dans les nouveaux traitements tandis que d'autre non.	Le nombre de ruptures aura tendance à diminuer. Investissement dans une 2 <sup>ème</sup> ligne de production qui permettra d'optimiser la production et diminuer le nombre de ruptures.	Cela dépend des prévisions. Le groupe marketing fait les forecast puis les fournit à supply chain -> commande de stock pour la Suisse. Si demande inhabituelle -> peut provoquer des pénuries	Pour leur firme pas d'augmentation de rupture. Ils prévoient un stock de sécurité de 81 jours en moyenne.	Amgen : pas de rupture -> investissent beaucoup dans la production Pour les autres firmes : Oui car pression sur les coûts -> peu d'investissements sur la production -> ruptures
Moyens de communication	Interne : envois hebdomadaires Externe : décision en fonction du risque et du niveau d'alerte. Ils regardent par rapport aux besoins des clients.	Séance interne Client : mail	Interne : conférence téléphonique. Une personne est chargée des décisions à prendre -> rationnement en fonction des clients par rapport aux commandes usuelles.  Externe : téléphone au client -> trouver un compromis	Interne : siège à Bâle  -Client : courrier  Trouver une solution individuelle Changer de formulation -Re-packaging : refaire la partie soft	Interne : Plan de communication Externe : Lettre
Système d'information pour les ruptures en matières premières (MP)	Travaille pas avec les matières premières. Ils reçoivent les produits finis. Reçoivent des alertes pour les prévenir si un risque de rupture existe et agissent en fonction de ce risque.	Niveau interne : personnes qui analyse la quantité de marchandise -> si plus de MP ils essaient de la fabriquer ou regarder les disponibilités chez un autre fournisseur.	Important de savoir si pas de MP pour trouver une solution.	Production de MP au sein même de l'industrie.	Matière première : toujours produite chez eux -> 2 sites qui font la MP.
Comment éviter/ anticiper les ruptures ?	Diversifier les sources de production car parfois la demande dépasse la capacité de production.	Les contrats de livraison avec les clients : aide à anticiper les commandes et à mieux prévoir les quantités à préparées. Se limiter à une gamme restreinte de produits	Fournir les forecast les plus justes. Augmenter le nombre de fabricants.	-Production de MP par la firme -Stock de 81 jours -Planning justes -Qualité de la supply chain - 2 sites de fabrication	-Planning -Ressources (plusieurs fournisseurs) -Fabrication : bonne capacité de fabrication -Livraison : Réseau de partenaires fiables
Impact rupture sur l'entreprise	Perte de temps pour le personnel et logistique.	Image de marque et confiance du consommateur sur le long terme est très importante.	Impact pour le patient qui ne reçoit pas son produit	Impact pour le patient	
Modèle		Plus d'info de la part des grands	Mieux connaître la demande		Système qui permet

		marchés. Plus de transparence par rapport à la concurrence.			d'anticiper les volumes.
Caractéristique d'un médicament rupture	Processus de fabrication	Processus de fabrication : long et coûteux (personnel, machines...)	Fabrication du produit		-Pression sur les coûts -Mono-sourcing -Packaging en Suisse -Date d'expiration courte
Provenance de MP	Sourcing européen en produits finis. La provenance n'est pas forcément le problème il faut diversifier les fournisseurs	Si la MP provient d'une seule source -> problématique. Stratégie : obtenir des produits ou on peut avoir assez de MP (prévision sur 1 an) et fabriquer la MP en cas de pénurie.	La plupart des MP : Inde Chine Brésil -> si répond pas aux normes ça crée des pénuries. Solution : avoir sa propre usine de fabrication de MP	Production dans la firme	Si c'est une seule source -> problématique Produisent la MP dans leur industrie.
Produits oncologiques nouvel génération VS ancienne	Certaines industries préfèrent investir dans les nouvelles molécules. Les prévisions sont plus fiables concernant les nouveaux produits et sont moins à risque de tomber en rupture. L'industrie ne prend pas le risque d'enlever le produit car c'est des life-saving. Sauf s'ils sont sûr qu'il y a une autre alternative sur le marché.	Plus de possibilité de faire le prix avec les nouveaux -> mais pas leur optique. Si produit nécessaire sur le marché ils continuent à le produire.	Garde le produit même si c'est plus rentable. Priorisation du patient. Sauf si plus de demande.	Même effort fournit pour tous les produits. Ancienne génération : Infrastructure déjà en place mais effort pour maintenir une production fiable. Lors de changement de produit sur la ligne de fabrication -> redémarrage de la ligne -> prend du temps et des coûts (personnel qualifié).	Non certains produits existent depuis des années.
Aspect économique pour l'arrêt d'un produit	Oui – évaluation annuelle pour évaluer la rentabilité du produit	Si la demande n'est plus la -> retrait du marché	Si plus de demande -> retirer du marché		Si plus de demande oui -> sinon enlever un dosage par ex.
Approvisionnement du marché Suisse	Non car petit volume mais discussion possible	Mis en priorité surtout les marchés importants (hôpitaux cantonaux)	Oui car génère des chiffres -> si besoin de plus de quantité -> font une demande	Plusieurs critères pour être mis en priorité : taille du marché, remboursement, indications.	Objectif : patient. Si une demande sur un produit dépasse les prévisions -> possible de le faire passer en priorité.

Annexe 3 Représentation des données brutes dans le fichier Excel pour le premier groupe de médicaments

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
	DATE RUPTURE	REF	LIBELLE	Cod e ATC	Groupe anatomique selon ATC	Forme galénique	Type de médicaments	Prix	Durée de la rupture (jours)	Fabricatio n	FOURNISSEUR	Typologie du fournisseur	Fréquence conso 2018	Médicaments appartenant à une gamme	Rupture
1	28.01.15	5135	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	X		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
2	28.01.15	135269	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	184		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
3	04.06.15	401678	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	22		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
4	13.11.15	401681	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	21		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
5	26.10.15	401682	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	16		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
6	05.08.15	415708	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	21		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
7	18.08.15	401680	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	27		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
8	13.11.15	401680	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	21		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
9	22.10.15	135591	4-DMAP amp 250mg-5ml (1 x 5)	V	Divers	Injectable	Produit spécifique sans brevet	Pas cher	7		FROSCH-APOTHEKE	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
10	30.01.19	468642	Abbotin cpr 500mg (1 x 20)	J	Anti-infectieux (usage systémique)	Comprimé	Molécule non brevetée	Pas cher	X		PHARMAVERTRIEB HEINZ	Fournisseur étranger	Faible	Non	Oui
11	02.05.16	401678	Accupaque 300 fioi 100ml (1 x 10)	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher	28		GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinational en groupe	Faible	Oui	Oui
12	11.04.17	401682	Accupaque 350 fioi 200ml (1 x 10)	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher	10		GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinational en groupe	Faible	Oui	Oui
13	12.04.16	415708	Accupaque 350 fioi 500ml (1 x 6)	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher	2		GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinational en groupe	Faible	Oui	Oui
14	22.02.16	401680	Accupaque 350 fioi 50ml (1 x 10)	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher	3		GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinational en groupe	Faible	Oui	Oui



## Annexe 4 Représentation des données brutes dans le fichier Excel pour le deuxième groupe de médicaments

	LIBELLE	Code ATCI	Groupe anatomique selon ATC	Forme galénique	Type de médicaments	Prix	Durée de la rupture (jours)	Fabrication	FOURNISSEUR	Typologie du fournisseur	Fréquence conso 2018	Médicaments appartenant à une gamme	Rupture
1724													
1725	3TC cpr 150mg (1 x 60)	J	Anti-infectieux (usage	Comprimé	Original générique	Cher			ALLOGA SA	Pre-wholesaler	Faible	Oui	Non
1726	3TC cpr 300mg (1 x 30)	J	Anti-infectieux (usage	Comprimé	Original générique	Cher			ALLOGA SA	Pre-wholesaler	Faible	Oui	Non
1727	Abilify cpr 10mg (1 x 28)	N	Système nerveux	Comprimé	Original générique	Cher			OTSUKA PHARMACEUTICAL (SWITZERLAND) GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Oui	Non
1728	Abilify cpr 15mg (1 x 28)	N	Système nerveux	Comprimé	Original générique	Cher			OTSUKA PHARMACEUTICAL (SWITZERLAND) GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Oui	Non
1729	Abilify cpr 5mg (1 x 28)	N	Système nerveux	Comprimé	Original générique	Cher			OTSUKA PHARMACEUTICAL (SWITZERLAND) GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Oui	Non
1730	Abilify Maintena depot ser 400	N	Système nerveux	Injectable	Molécule non brevetée	Cher			OTSUKA PHARMACEUTICAL (SWITZERLAND) GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Non	Non
1731	Abilify sir 1mg/ml 150ml (pce)	N	Système nerveux	Injectable	Molécule non brevetée	Cher			OTSUKA PHARMACEUTICAL (SWITZERLAND) GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Non	Non
1732	Abraxane fiol sec 100mg (pce)	L	Antinéoplasiques et agents	Injectable	Molécule non brevetée	Cher			CELGENE GmbH	Entreprise multinationale	Faible	Oui	Non
1733	Accupaque 300 fiol 50ml (1 x 1	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher			GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinationale en groupe	Faible	Oui	Non
1734	Accupaque 350 fiol 100ml (1 x	V	Divers	Injectable	Générique	Pas cher			GE HEALTHCARE AG	Entreprise multinationale en groupe	Faible	Oui	Non
1735	Acide Zoledronique Onco fiol 4	M	Système musculo-squelettique	Injectable	Générique	Cher			SANDOZ PHARMACEUTICAL	Généricateur	Faible	Oui	Non
1736	Actemra fiol 200mg=10ml (pce)	L	Antinéoplasiques et agents	Injectable	Molécule brevetée	Cher		Biotechnologie	ALLOGA SA	Pre-wholesaler	Faible	Oui	Non
1737	Actemra fiol 400mg=20ml (pce)	L	Antinéoplasiques et agents	Injectable	Molécule brevetée	Cher		Biotechnologie	ALLOGA SA	Pre-wholesaler	Faible	Oui	Non
1738	Actemra fiol 80mg=4ml (pce)	L	Antinéoplasiques et agents	Injectable	Molécule brevetée	Cher		Biotechnologie	ALLOGA SA	Pre-wholesaler	Moyenne	Oui	Non

← ▶ **Ruptures** Feuil1 Feuil3 Pb reception Fournisseurs Feuil10 mail des fabricants Délai de livraison Feuil4 +

Annexe 5 Encodage des attributs d'un médicament X par le machine learning

```
[56]: #Input vectors
test_x = list([0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 3, 1]))

[57]: clf_xt.predict(np.array(test_x).reshape(1, -1))
[57]: array([1])

[58]: clf_lr.predict(np.array(test_x).reshape(1, -1))
[58]: array([1])

[59]: clf_rf.predict(np.array(test_x).reshape(1, -1))
[59]: array([1])
```

## Annexe 6 Liste des médicaments avec le nombre de ruptures respectives

Libelle de la substance	Nombre de ruptures
Argent nitrate sol 1% 100ml (pce)	14
Magnesium sulfate amp 20% 200g/l 20ml (1 x 10)	13
Adrenaline amp 1mg=10ml (1 x 10)	12
Glucose amp 400g/l (40%) 10ml (1 x 10)	11
Glucose amp 50g/l (5%) 10ml (1 x 10)	11
Heparine amp 5'000 UI=1ml (1 x 10)	10
PVP iodé coll 5% 1ml (1 x 20)	10
4-DMAP amp 250mg=5ml (1 x 5)	9
Gelee lubrifiante simple gel 2,5g (1 x 10)	9
Magnesium sulfate amp 100g/l 20ml (1 x 10)	9
Dialvit caps (1 x 100)	8
Lidocaine amp 2% 10ml (1 x 10)	8
NaCl pour glace pilée flex 0,9% 1000ml (1 x 6)	8
Sodium chlorure PosiFlush XS ser 0,9% 10ml (1 x 30)	8
Baciject fiol sec 50'000 UI (1 x 10)	7
Benzine medicinale sol 250ml (pce)	7
Bicarbonate de sodium fiol 1,4% 50ml (1 x 10)	7
Magnesium sulfate pdre orale 15g (pce)	7
NaCl flex 0,9% 3000ml (pce)	7
Sodium chlorure fiol 0,9% 20ml (1 x 20)	7
Suspension Antibio SOD susp 30ml (pce)	7
Atropine sulfate amp 0,5mg=1ml (1 x 10)	6
Bicarbonate de sodium fiol 4,2% 20ml (1 x 10)	6
Bleu de bromothymol sol 0,04% 100ml (pce)	6
Bleu de methylene amp 50mg=5ml (1 x 10)	6
Dakin sol 0,5% 250ml (pce)	6
Diprophos amp 7mg=1ml (1 x 5)	6
Gel LET stérile ser 2ml (pce)	6
K-Y gel 82g (pce)	6
NaCl flex 0,9% 100ml (pce)	6
Neo-sabenyol sol 200ml (pce)	6
Nutriflex Omega Special 2950lcal flex 2500ml (1 x 5)	6
Phentolamine amp 10mg=1ml (1 x 10)	6
Phenylephrine HCl coll DU 2,5% 0,5ml (1 x 20)	6
Phenylephrine HCl ser 0,5mg=5ml (pce)	6
Prednisolone sol orale 10mg=1ml 30ml (pce)	6
Propofol-Lipuro fiol 1% 20ml (1 x 10)	6
Ringer pour irrigation flex 3000ml (pce)	6
Alcool-Ether 1:1 sol 250ml (pce)	5

Becozym forte cpr (1 x 20)	5
Cefepime fiol sec 2g (1 x 5)	5
Clyssie clyst 120ml (1 x 10)	5
Depakine Chrono cpr 500mg (1 x 60)	5
Fentanyl amp 100mcg=10ml (1 x 10)	5
Gardenal fiol sec 40mg=2ml (pce)	5
Glucose 4,6% + NaCl 0,9% flex 500ml (pce)	5
Lasix amp 40mg=4ml (1 x 5)	5
Lidohex gel lubrifiant anesthésiant gel 2% 2,5g (1 x 10)	5
Methadone sol orale 10mg/ml (1%) 1000ml (pce)	5
Methadone sol orale 10mg/ml (1%) 100ml (pce)	5
Morphine HCl amp 1mg=1ml (1 x 10)	5
Nicardipine amp 10mg=10ml (1 x 10)	5
PVP iodé coll 5% 10ml (pce)	5
Quetiapin XR cpr ret 50mg (1 x 60)	5
Remeron Soltab cpr orodisp 15mg (1 x 30)	5
Solu-Medrol SAB fiol sec 40mg (pce)	5
Adalat CR cpr ret 30mg (1 x 28)	4
Adalat CR cpr ret 60mg (1 x 28)	4
Apomorphine HCl amp 10mg=1ml (1 x 10)	4
Aquadeks gtte orale 60ml (pce)	4
Aspegic fiol sec 500mg (1 x 20)	4
Bactroban pom 2% 15g (pce)	4
Calcium chlorure amp 75mg/ml 10mmol=20ml (1 x 10)	4
Capecitabine cpr 500mg (1 x 120)	4
Carbostesine amp 0,25% 5ml (1 x 5)	4
Cernevit fiol sec 750mg (1 x 10)	4
Clexane ser 40mg/0,4ml (1 x 10)	4
Cosopt-S coll DU 2% 0,2ml (1 x 60)	4
Detrusitol SR caps ret 2mg (1 x 28)	4
Eau distillée flex 3000ml (pce)	4
Engerix-B 20 ser 20mcg=1ml (pce)	4
K-Y gel 5g (1 x 48)	4
Lacryvisc SE gel opht DU 0,5g (1 x 20)	4
Magnesium sulfate amp 500g/l 10ml (1 x 10)	4
Menveo fiol sec (pce)	4
Novalgine amp 1g=2ml (1 x 10)	4
Nutriflex Omega Special 1475kcal flex 1250ml (1 x 5)	4
Phosphate sodium fiol 15,6% 50ml (pce)	4
PVP iodé coll 5% 1ml (1 x 10)	4
Sevre Long caps ret 200mg (1 x 30)	4
Sodium chlorure amp 4,5g/l 5ml (1 x 10)	4
Sodium chlorure fiol 0,9% 10ml (1 x 20)	4

Td-Pur ser 0,5ml (pce)	4
Telebrix 12 sodium fiol 250ml (pce)	4
Tobrex pom opht 3,5g (pce)	4
Vibraveineuse amp 100mg=5ml (1 x 5)	4
Vitamine A pom opht 15'000 UI=1g 5g (pce)	4
Zantic amp 50mg=5ml (1 x 5)	4
Algifor Junior susp orale 100mg/5ml 200ml (pce)	3
Alkeran fiol sec 50mg (pce)	3
Angiographie sol 10 UI=1ml 500ml (pce)	3
Benerva amp 100mg=1ml (1 x 6)	3
Benerva cpr 100mg (1 x 100)	3
Calcium cpr eff 500mg (1 x 20)	3
Cardene amp 5mg=5ml (1 x 10)	3
Cerumenol gtte auric 0,5% 11ml (pce)	3
Chlorhexamed forte garg sans alcool 0,2% 200ml (pce)	3
Cisplatine fiol 100mg=100ml (pce)	3
Cordarone amp 150mg=3ml (1 x 6)	3
Cubicin fiol sec 500mg (pce)	3
Detrusitol SR caps ret 4mg (1 x 14)	3
Docetaxel fiol 160mg/8ml (pce)	3
Epirubicin liquid fiol 200mg=100ml (pce)	3
Erwinase fiol sec 10'000 UI (1 x 5)	3
Evicel fiol sec pour 5ml + nécessaire d'application (1 x 2)	3
Fucithalmic gel opht 10mg/g 5g (pce)	3
Gel LET stérile gel DU 2ml (1 x 10)	3
Glandosane sol spray 50ml (pce)	3
Glucose amp 50g/l (5%) 5ml (1 x 10)	3
Glucose anhydre pdre orale 75g (pce)	3
Havrix 1440 ser 1ml (pce)	3
Histoacryl colle amp 0,5g (1 x 5)	3
Hopirub mains sol 0,5% 500ml (pce)	3
Imurek fiol sec 50mg (pce)	3
Infanrix hexa fiol sec 0,5ml (pce)	3
Inspra cpr 25mg (1 x 30)	3
Irinotecan liquid fiol 500mg=25ml (pce)	3
Isentress cpr 400mg (1 x 60)	3
Isoptin retard cpr ret 120mg (1 x 20)	3
Itinerol B6 supp ad (1 x 10)	3
Lacryvisc gel opht 10g (pce)	3
Methacholine HCl fiol 5% 10ml (pce)	3
Metronidazole flex 500mg=100ml (pce)	3
Milrinone fiol 10mg=10ml (1 x 10)	3
Mitem fiol sec 20mg (pce)	3

Moduretic cpr 5mg/50mg (1 x 20)	3
Nicorette inhaler caps inhal 10mg (1 x 42)	3
Noxafil fiol 300mg=16,7ml (pce)	3
Oculac coll 10ml (pce)	3
Plus Kalium retard cpr ret 600mg=8mmol (1 x 40)	3
Pred forte coll 1% 5ml (pce)	3
Procaine HCl amp 273mg=10ml (2,73%) (1 x 10)	3
Refobacin amp 40mg=1ml (1 x 5)	3
Relistor kit 12mg=0,6ml (1 x 7)	3
Reomax amp sec 50mg (pce)	3
Risperidone cpr orodisp 0,5mg (1 x 28)	3
Risperidone cpr orodisp 1mg (1 x 28)	3
Risperidone cpr orodisp 3mg (1 x 28)	3
Robinul amp 0,2mg=1ml (1 x 5)	3
Ropivacain fiol 50mg=10ml (1 x 10)	3
Sodium chlorure amp 9g/l 2ml (1 x 10)	3
Sufenta amp 0,05mg=10ml (1 x 5)	3
Syntocinon amp 5UI=1ml (1 x 5)	3
Temodal caps 20mg (1 x 20)	3
Tobradex pom opht 3,5g (pce)	3
Tracrium amp 25mg=2,5ml (1 x 5)	3
Tractocile fiol 37,5mg=5ml (pce)	3
Tuberkulin PPD RT 23 SSI fiol 2UI=0,1ml 1,5ml (pce)	3
Typhim Vi ser 0,5ml (pce)	3
Ultracortenol pom opht 5g (pce)	3
Urokinase HS fiol sec 10'000 UI (pce)	3
Ursofalk caps 250mg (1 x 50)	3
Varilrix fiol sec (pce)	3
Verdye fiol sec 25mg (1 x 5)	3
Vitamine B6 cpr 40mg (1 x 20)	3
Xanax retard cpr ret 2mg (1 x 30)	3
Zaditen Ophta coll DU 0,4ml (1 x 20)	3
Zentel cpr croquer 400mg (pce)	3
Adalat CR cpr ret 20mg (1 x 28)	2
Adalat retard cpr ret 20mg (1 x 30)	2
Akineton amp 5mg=1ml (1 x 5)	2
Alcool absolu fiol 50ml (1 x 10)	2
Altim ser 3,75mg=1,5ml (pce)	2
Amoxicilline cpr 1000mg (1 x 20)	2
Aquacel AG compresse argent 10x10 (1 x 10)	2
Aspirine cardio cpr 300mg (1 x 30)	2
Atropine sulfate amp 1mg=1ml (1 x 10)	2
Avodart caps 0,5mg (1 x 30)	2

Bactroban pom nasale 2% 3g (pce)	2
Benlysta fiol sec 400mg (pce)	2
Bepanthen Onguent pom 3,5g (pce)	2
Bepanthen Onguent pom 5% 30g (pce)	2
Bepanthen pom nasale 5% 5g (1 x 2)	2
Betadine pom 30g (pce)	2
Betadine savon 120ml (pce)	2
Betadine savon 500ml (pce)	2
Betaseptic teint 4% 120ml (pce)	2
Betnovate crème 0,1% 30g (pce)	2
Bonney-blau amp 2ml (1 x 10)	2
Boostrix dTpa-IPV Polio ser 0,5ml (pce)	2
Busilvex fiol 60mg=10ml (1 x 8)	2
Calcium cpr eff 1000mg (1 x 20)	2
Calcium edetate de sodium amp 0,5g=10ml (1 x 10)	2
Cancidas fiol sec 70mg (pce)	2
Carboplatine liquid fiol 450mg=45ml (pce)	2
Carbostesine Adrenaline amp 0,25% 20ml (1 x 5)	2
Cardioxane fiol sec 500mg (pce)	2
Cardura CR cpr 4mg (1 x 30)	2
Cefepime fiol sec 1g (1 x 5)	2
Cerazette cpr 0,075mg (1 x 28)	2
Cetirizin sol orale 10mg=1ml 20ml (pce)	2
Chlorhexidine sol aqueuse 0,5% 100ml (pce)	2
Chlorhexidine sol aqueuse 0,5% 500ml (pce)	2
Cidofovir fiol 375mg=5ml (pce)	2
Ciproxin HC gtte auric 10ml (pce)	2
Clindamycine caps 300mg (1 x 16)	2
Clindamycine Phosphat amp 600mg=4ml (1 x 10)	2
Co-Amoxi fiol sec 2200mg (1 x 10)	2
Co-Amoxi susp orale 312,5mg=5ml 100ml (pce)	2
Cordarone cpr 200mg (1 x 20)	2
CPD sol anticoagulante 100ml (pce)	2
Creon 25'000 caps (1 x 50)	2
Cyklokapron cpr 500mg (1 x 30)	2
Cytosar cytosafe fiol 2g=20ml (pce)	2
Dancor cpr 10mg (1 x 30)	2
Daraprim cpr 25mg (1 x 30)	2
Dermabond Propen colle 0,5ml (1 x 6)	2
Dexeryl crème 50g (pce)	2
Dilatrend cpr 12,5mg (1 x 30)	2
Diltiazem HCl fiol 25mg=5ml (1 x 10)	2
Dilzem cpr 60mg (1 x 50)	2

Diprogenta pom 30g (pce)	2
Diprolene crème 0,05% 30g (pce)	2
Diprosalic sol 30ml (pce)	2
Dotarem fiol 60ml (pce)	2
Efient cpr 10mg (1 x 30)	2
Elidel crème 1% 30g (pce)	2
Engerix-B 10 ser 10mcg=0,5ml (pce)	2
Entocort Cir caps ret 3mg (1 x 20)	2
EpoTheta ser 5'000 UI=0,5ml (1 x 6)	2
Esmeron fiol 50mg=5ml (1 x 10)	2
Ethanol absolu fiol 50ml (1 x 10)	2
Ethanol V/V sol 70% 100ml (pce)	2
Etomidat-Lipuro amp 2mg/ml 10ml (1 x 10)	2
Excipial pom grasse 100g (pce)	2
Ezetrol cpr 10mg (1 x 28)	2
Farmaproina fiol 600'000 UI=4ml (pce)	2
Fentanyl flex 10mcg=1ml 100ml (pce)	2
Firazyr ser 30mg=3ml (pce)	2
Flammazine crème 1% 50g (pce)	2
Flatulex sol orale 50ml (pce)	2
Floxal pom opht 0,3% 3g (pce)	2
Floxapen fiol sec 500mg (1 x 10)	2
Fluoresceine Oxybuprocaine coll DU 0,4ml (1 x 20)	2
Fluorouracil fiol 5000mg=100ml (pce)	2
Fml coll 5ml (pce)	2
Fusicutan crème 15g (pce)	2
Gabapentine caps 400mg (1 x 50)	2
Gelee lubrifiante simple gel 2,5g (1 x 100)	2
Gelfoam éponge 8x12,5cm 100cm <sup>2</sup> (1 x 6)	2
Glucose 5% + NaCl 0,45% flex 1000ml (1 x 10)	2
Glucose amp 100g/l (10%) 10ml (1 x 10)	2
Glucose fiol 20% 250ml (pce)	2
Glucose flex 10% 100ml (pce)	2
Gyno-pevaryl ov 150mg (1 x 3)	2
Haldol amp 5mg=1ml (1 x 5)	2
Heparin-Na fiol 25'000 UI=5ml (1 x 10)	2
Herceptin fiol sec 440mg (pce)	2
Hopirub mains sol 0,5% 100ml (1 x 20)	2
Humeur aqueuse artificielle sol 500ml (1 x 10)	2
Hycamtin fiol sec 1mg (pce)	2
ICG-Pulsion fiol sec 25mg (1 x 5)	2
Imazol crème 30g (pce)	2
Imovax Polio ser 0,5ml (pce)	2



Inderal cpr 10mg (1 x 50)	2
Infanrix DTPa-IPV+Hib fiol sec (pce)	2
Invanz fiol sec 1g (pce)	2
Iopamiro 300 amp 10ml (pce)	2
Isuprel amp 0,2mg=1ml (1 x 5)	2
Itinerol B6 caps (1 x 10)	2
Ixiaro ser 0,5ml (pce)	2
KCl ds NaCl 0,9% flex 20mmol=500ml (pce)	2
L-thyroxin amp 200mcg=1ml (1 x 6)	2
Lamisil crème 1% 15g (pce)	2
Lasilacton cpr 50mg/20mg (1 x 20)	2
Lasix amp 20mg=2ml (1 x 5)	2
Lasix amp 250mg=25ml (1 x 6)	2
Linezolid cpr 600mg (1 x 10)	2
Liothyronine fiol sec 20mcg (1 x 5)	2
Litalir caps 500mg (1 x 20)	2
Livial cpr 2,5mg (1 x 28)	2
Loceryl vernis sol 5% 5ml (pce)	2
Loniten cpr 2,5mg (1 x 30)	2
Lyclear crème 5% 30g (pce)	2
Measles fiol sec 0,5ml (pce)	2
Menadion cpr 10mg (1 x 50)	2
Methotrexate fiol 20mg=8ml (1 x 10)	2
Methotrexate onco fiol 5g=50ml (pce)	2
Microlax clyst 5ml (1 x 12)	2
Micropaque susp orale 500ml (pce)	2
Mivacron amp 10mg=5ml (1 x 5)	2
Morphine HCl amp 10mg=10ml (1 x 10)	2
Morphine HCl amp 4mg=10ml (1 x 10)	2
Movicol pdre orale DU (1 x 20)	2
NaCl fiol 0,9% 0,7ml (1 x 40)	2
NaCl flex 0,9% 50ml (pce)	2
NaCl pour irrigation fiol 0,9% 500ml (pce)	2
NaCl pour irrigation urologique flex 0,9% 100ml (1 x 10)	2
Neo-mercazole cpr 5mg (1 x 50)	2
Nevanac coll 0,1% 5ml (pce)	2
Nimotop fiol 10mg=50ml (pce)	2
Noradrenaline fiol 5mg=50ml (pce)	2
Norvir cpr 100mg (1 x 30)	2
Noxafil cpr 100mg (1 x 24)	2
Noxafil sir 40mg=1ml 105ml (pce)	2
Nozinan cpr 25mg (1 x 20)	2
Nozinan sol orale 40mg/ml (4%) 30ml (pce)	2

Nutriflex Omega Special 2215kcal flex 1875ml (1 x 5)	2
Nutriflex Omega Special 740kcal flex 625ml (1 x 5)	2
Oxaliplatin fiol 200mg=40ml (pce)	2
Oxynorm sol orale 10mg=1ml 30ml (pce)	2
Palladon amp 2mg=1ml (1 x 5)	2
Palladon caps 2,6mg (1 x 30)	2
Palonosetron fiol 0,25mg=5ml (pce)	2
Perfalgan fiol nour/enf 500mg=50ml (1 x 12)	2
PeriOlimel flex 2,5% 1050kcal=1500ml (1 x 4)	2
Perlinganit fiol 50mg=50ml (pce)	2
Phosphate (500mg phosphore) cpr eff (1 x 20)	2
Piperacillin/Tazobactam fiol sec 2,25g (pce)	2
Piperacillin/Tazobactam fiol sec 4,5g (1 x 10)	2
Pneumovax 23 fiol 0,5ml (pce)	2
Poliorix fiol 0,5ml (pce)	2
Polydexa gtte auric 10ml (pce)	2
Practomil clyst 1000ml (pce)	2
Primaquine cpr 15mg (1 x 100)	2
PrismOcal B22 flex 5000ml (1 x 2)	2
Propess dispositif 10mg (1 x 5)	2
Rabipur fiol sec 2,5UI (pce)	2
Rapidocaine amp 1% 5ml (1 x 10)	2
Rapifen amp 1mg=2ml (1 x 5)	2
Redoxon retard caps ret 500mg (1 x 40)	2
Refobacin amp 80mg=2ml (1 x 5)	2
Remeron Soltab cpr orodisp 30mg (1 x 30)	2
Revaxis ser 0,5ml (1 x 10)	2
Ringer acetate flex 1000ml (pce)	2
Ringeracetate + Glucose 1% flex 250ml (pce)	2
Risperdal cpr 0,5mg (1 x 20)	2
Risperdal Quicklet cpr orodisp 1mg (1 x 28)	2
Risperidone cpr orodisp 2mg (1 x 28)	2
Risperidone cpr orodisp 4mg (1 x 28)	2
Rohypnol cpr 1mg (1 x 10)	2
Ropivacain fiol 100mg=20ml (1 x 10)	2
Sevorane sol inhal 250ml (pce)	2
Sevre Long caps ret 120mg (1 x 30)	2
Sevre Long caps ret 30mg (1 x 30)	2
Sevredol cpr 20mg (1 x 20)	2
Sirdalud MR caps ret 6mg (1 x 30)	2
Sodium chlorure PosiFlush XS ser 0,9% 3ml (1 x 30)	2
Solu-Cortef SAB fiol sec 100mg (pce)	2
Stesolid clyst 10mg=2,5ml (1 x 5)	2

Stromectol cpr 3mg (1 x 20)	2
Symbicort Turbuhaler pdre inhal 100/6 60doses (pce)	2
Tamiflu caps 30mg (1 x 10)	2
Tavegyl amp 2mg=2ml (1 x 5)	2
Td-Pur ser 0,5ml (1 x 10)	2
Telebrix gastro sol orale 50ml (pce)	2
Temodal caps 100mg (1 x 20)	2
Temodal caps 250mg (1 x 5)	2
Temodal caps 5mg (1 x 20)	2
Tienam fiol sec 500mg (1 x 10)	2
Tora-dol amp 30mg=1ml (1 x 5)	2
Tracrium amp 50mg=5ml (1 x 5)	2
Trandate amp 100mg=20ml (1 x 5)	2
Trandate cpr 100mg (1 x 100)	2
Transipeg pdre orale DU (1 x 30)	2
Trusopt coll 2% 5ml (pce)	2
Tuberculine PPD RT 23 SSI fiol 2UI=0,1ml 1,5ml (pce)	2
Ubistesin cartouche 4%/5 mcg/ml normal 1,7ml (1 x 50)	2
Ultiva fiol sec 2mg (1 x 5)	2
Urokinase HS fiol sec 100'000 UI (pce)	2
Urokinase HS fiol sec 50'000 UI (pce)	2
Uromitexan fiol 1000mg=10ml (1 x 5)	2
Velbe fiol sec 10mg (pce)	2
Vermox cpr 100mg (1 x 6)	2
Visine classic coll DU 0,5ml (1 x 10)	2
Vitamine C amp 500mg=5ml (1 x 10)	2
Xarelto cpr 10mg (1 x 10)	2
Xylocain gel 30g 2% (pce)	2
Zantic cpr 150mg (1 x 20)	2
Zestoretic mite cpr 10mg/12,5mg (1 x 30)	2
Zinacef fiol sec 750mg (pce)	2
Zostrix crème 0,025% 56,6g (pce)	2
Zostrix crème 0,033% 56,6g (pce)	2
Zovirax crème 5% 10g (pce)	2
Zovirax crème 5% 5g (pce)	2
Zyvoxid flex 600mg=300ml (1 x 10)	2
Abboticin cpr 500mg (1 x 20)	1
Accupaque 300 fiol 100ml (1 x 10)	1
Accupaque 350 fiol 200ml (1 x 10)	1
Accupaque 350 fiol 500ml (1 x 6)	1
Accupaque 350 fiol 50ml (1 x 10)	1
ACD-A sol anticoagulante stérile flex 750ml (1 x 8)	1
Aciclovir fiol sec 250mg (1 x 5)	1

Acide acétique fiol 2,5g/l 100ml (pce)	1
Acide chlorhydrique (Salzsaure) amp 7,25% 10ml (1 x 10)	1
Acidum folicum cpr 5mg (1 x 100)	1
Actilyse Cathflo fiol sec 2mg (1 x 5)	1
Addaven fiol 10ml (1 x 20)	1
Adrenaline HUG amp 1mg=10ml (1 x 10)	1
Adrenaline ser 5mg=5ml (pce)	1
Albunorm fiol 20% 50ml (pce)	1
Albunorm fiol 5% 500ml (pce)	1
Alendronate hebdomadaire cpr 70mg (1 x 4)	1
Algedol sol orale DU 24% 2ml (1x 100)	1
Alphagan coll 5ml (pce)	1
Alucol cpr croquer (1 x 24)	1
Amikin amp 500mg=2ml (1 x 5)	1
Aminomix N 1 Biofine flex 1000ml (1 x 6)	1
Amlodipine cpr 10mg (1 x 30)	1
Amlodipine cpr 5mg (1 x 30)	1
Ampho-moronal susp orale 100mg/ml 24ml (pce)	1
Ampres fiol 3% 20ml (pce)	1
Amsidyl amp 85mg=1,7ml (1 x 6)	1
Amuchina Med sol 0,055% 60ml (pce)	1
Amyle nitrite USP sol inhal 0,3ml (1 x 12)	1
Angiox fiol sec 250mg (1 x 10)	1
Antizol fiol 1g/ml 1,5ml (1 x 4)	1
Aprovel cpr 150mg (1 x 28)	1
Aquasonic 100 gel 250ml (pce)	1
Argatra fiol 250mg=2,5ml (pce)	1
Aricept cpr 10mg (1 x 28)	1
Aromasin cpr 25mg (1 x 30)	1
Arteptic LA coll DU 2% 0,2ml (1 x 30)	1
Asparaginase fiol sec 10'000 UI (1 x 5)	1
Aspirine S cpr 500mg (1 x 20)	1
Atacand cpr 4mg (1 x 7)	1
Atarax cpr 25mg (1 x 25)	1
Atepodin amp 100mg=10ml (pce)	1
Atgam amp 250mg=5ml (1 x 5)	1
Atorvastatine cpr 10mg (1 x 30)	1
Atropine sulfate ser 0,2mg/ml 1mg=5ml (1 x 10)	1
Augmentin 1G cpr	1
Augmentin ad. fiol sec 2,2g (pce)	1
Avalox fiol 400mg/250ml (pce)	1
Azactam fiol sec 2g (pce)	1
Azopt coll 1% 5ml (pce)	1

Bcg SSI fiol sec (pce)	1
Becozym forte cpr (1 x 50)	1
Bellafit N sol orale 20ml (pce)	1
Benerva cpr 300mg (1 x 20)	1
Benlysta fiol sec 120mg (pce)	1
Bepanthen crème 5% 30g (pce)	1
Bepanthen Onguent pom 5% 100g (pce)	1
Berirab ser 750UI=5ml (pce)	1
Betaseptic teint 4% 1000ml (pce)	1
Betnovate pom 0,1% 30g (pce)	1
Bicarbonate de sodium fiol 1,4% 500ml (pce)	1
Boostrix ser 0,5ml (pce)	1
Bridion fiol 200mg=2ml (1 x 10)	1
Bridion fiol 500mg=5ml (1 x 10)	1
Brufen gran eff oral DU 600mg (1 x 20)	1
BSS sol 1,6ml (pce)	1
BSS Sol.opht. 1,6/10ml	1
Bulboid supp enf 878mg (1 x 10)	1
Bupivacaine 0,625mg/ml Fentanyl 2mcg/ml flex 250ml (1 x 5)	1
Burgerstein caps vitamine A (1 x 100)	1
Buscopan amp 20mg=1ml (1 x 5)	1
Buscopan supp 10mg (1 x 6)	1
Bydureon Pen ser sec 2mg (1 x 4)	1
Caladryl lot 125ml (pce)	1
Calciparine kit 20'000 UI=0,8ml (1 x 2)	1
Calciparine ser 5'000 UI=0,2ml (1 x 10)	1
Calcium acétate caps 400mg=2,5mmol (1 x 100)	1
Calcium carbonate cpr 500mg=5mmol (1 x 100)	1
Calcium carbonate HUG pdre orale DU 1g=10mmol (1 x 12)	1
Calcium carbonate pdre orale DU 1g=10mmol (1 x 100)	1
Carbidopa/Levodopa CR cpr ret 25mg/100mg (1 x 30)	1
Carbidopa/Levodopa CR cpr ret 50mg/200mg (1 x 30)	1
Carbostesine Adrenaline fiol 0,5% 20ml (1 x 5)	1
Cardioplegique St.Thomas flex 500ml (pce)	1
Cedax susp orale 36mg/ml 60ml (pce)	1
Cefazoline fiol sec 1g (1 x 10)	1
Cefixim susp orale 100mg=5ml 50ml (pce)	1
Cefotaxim fiol sec 0,5g (1 x 10)	1
Ceftriaxone fiol sec 1g (1 x 10)	1
Cefuroxime fiol sec 1,5g (1 X 10)	1
Cefuroxime fiol sec 750mg (pce)	1
Celebrex caps 100mg (1 x 30)	1
Celebrex caps 200mg (1 x 30)	1

Celestone chronodose amp 3mg+3mg=1ml (pce)	1
Celestone chronodose amp 3mg=1ml (1 x 25)	1
Cetirizine cpr 10mg (1 x 10)	1
Chlorhexidine sol alcoolique incolore 2% 250ml (pce)	1
Chlorhexidine teint 0,5% 400ml (pce)	1
Chlorophyll cpr 20mg (1 x 50)	1
Chloroprocain HCl amp 3% 20ml (1 x 5)	1
Ciloxan pom opht 3,5g (pce)	1
Ciprofloxacin flex 400mg=200ml (pce)	1
Clexane ser 80mg/0,8ml (1 x 10)	1
Clindamycin sir 75mg=5ml 80ml (pce)	1
Clindamycine caps 150mg (1 x 16)	1
Clopidogrel cpr 75mg (1 x 28)	1
Clopin cpr 100mg (1 x 50)	1
Co-Amoxi cpr 1000mg (1 x 20)	1
Co-Amoxi cpr 625mg (1 x 20)	1
Co-Amoxi fiol sec 1100mg (1 x 10)	1
Co-Amoxi fiol sec 1200mg (1 x 10)	1
Co-Amoxi fiol sec 550mg (1 x 10)	1
Co-Amoxi susp orale 156,25mg=5ml 100ml (pce)	1
Co-Diovan cpr 160mg/12,5mg (1 x 28)	1
Co-Diovan cpr 160mg/25mg (1 x 28)	1
Co-Epril cpr 20mg/12,5mg (1 x 30)	1
Colchicine cpr 1mg (1 x 20)	1
Corvaton forte cpr 4mg (1 x 30)	1
Cosaar Plus cpr 50mg/12,5mg (1 x 28)	1
Cosmegen Lyovac fiol sec 0,5mg (pce)	1
Coversum N cpr 5mg (1 x 30)	1
Creon 40'000 caps (1 x 100)	1
Curosurf fiol 120mg=1,5ml (pce)	1
Cyclogyl coll 0,5% 10ml (pce)	1
Cys-control cranberry caps (1 x 20)	1
Cytosar cytosafe fiol 100mg=5ml (pce)	1
Cytotec cpr 200mcg (1 x 30)	1
Dafalgan supp enf 300mg (1 x 10)	1
Dalacin C sir 75mg=5ml 80ml (pce)	1
Dalacin T lot anti-acné 1% 60ml (pce)	1
Dalmadorm cpr sec 30mg (1 x 10)	1
Daunoblastina fiol sec 20mg (pce)	1
Daylong Ultra 25 lot solaire 200ml (pce)	1
Demo Tussol Toux cpr 22,5mg (1 x 20)	1
Demo Tussol Toux sir 22,5mg=15ml 200ml (pce)	1
Dentohexine garg 0,2% 200ml (pce)	1

UNIL | Université de Lausanne

Depo-Medrol fiol sec 40mg=1ml (pce)	1
Dermovate crème 0,05% 30g (pce)	1
Dermovate pom 0,05% 30g (pce)	1
Descovy cpr 200mg/25mg (1 x 30)	1
Dexamethasone cpr 1mg (1 x 20)	1
Dibenzyran caps 10mg (1 x 30)	1
Digifab fiol sec 40mg (pce)	1
Digoxine amp 0,5mg=2ml (1 x 5)	1
Diltiazem AL cpr 60mg (1 x 30)	1
Dilzem retard cpr ret 120mg (1 x 30)	1
Dimaval caps 100mg (1 x 20)	1
Diovan cpr 80mg (1 x 28)	1
Diprolene pom 0,05% 30g (pce)	1
Distraneurin caps 192mg (1 x 25)	1
Distraneurin caps 300mg (1 x 25)	1
Docetaxel liquid fiol 140mg/7ml (pce)	1
Dostinex cpr 0,5mg (1 x 8)	1
Dotarem ser 20ml (pce)	1
Duodart caps 0,5mg/0,4mg (1 x 30)	1
Duspatalin retard caps ret 200mg (1 x 30)	1
Eau distillee fiol 10ml (1 x 20)	1
Eau distillee fiol 20ml (1 x 20)	1
Eau distillee fiol 5ml (1 x 20)	1
Eau distillee sol 100ml (pce)	1
Eau distillee sol 2000ml (pce)	1
Eau oxygenee sol 3% 100ml (pce)	1
Ecalta fiol sec 100mg (pce)	1
Elocom pom 0,1% 30g (pce)	1
Emend caps 125mg/80mg (1 x 3)	1
Emend caps 165mg (pce)	1
Empressin amp 40UI=2ml (1 x 5)	1
EpoTheta ser 10'000 UI=1ml (1 x 6)	1
Eryhexal sir 200mg=5ml 100ml (pce)	1
Erythrocin fiol sec 1g (pce)	1
Escitalopram cpr 10mg (1 x 14)	1
Escitalopram sol orale 20mg=1ml 15ml (pce)	1
Esidrex cpr 25mg (1 x 100)	1
Etopophos fiol sec 1000mg (pce)	1
Etoposid fiol 100mg=5ml (pce)	1
Euthyrox cpr 100mcg (1 x 100)	1
Euthyrox cpr 125mcg (1 x 100)	1
Euthyrox cpr 50mcg (1 x 100)	1
Euthyrox Nouvelle formule cpr 25mcg (1 x 100)	1

Evicel fiol sec pour 2ml + nécessaire d'application (1 x 2)	1
Excipial crème 30g (pce)	1
Exjade cpr sol 500mg (1 x 28)	1
Fentanyl emb. stérile amp 20mcg=1ml (1 x 10)	1
Ferinject fiol 100mg=2ml (1 x 5)	1
Ferinject fiol 500mg=10ml (1 x 5)	1
Fibrogammin fiol sec 250UI (pce)	1
Filgrastim ser 48mioUI=0,8ml (1 x 5)	1
Flagyl cpr 250mg (1 x 20)	1
Flagyl cpr 500mg (1 x 20)	1
Flagyl ov 500mg (1 x 10)	1
Flammazine crème 1% 500g (pce)	1
Flatulex cpr croquer 40mg (1 x 50)	1
Floxapen fiol sec 1g (1 x 10)	1
Floxyfral cpr 100mg (1 x 30)	1
Fluconazole fiol 200mg=100ml (pce)	1
Fludarabin fiol 50mg=2ml (pce)	1
Fluvastatine mite caps 20mg (1 x 28)	1
Fomepizole OPi amp 5mg/ml 20ml (1 x 5)	1
Fortalis pom 50g (pce)	1
Fortam fiol sec 1g (pce)	1
Fortam fiol sec 2g (pce)	1
Fortam fiol sec 500mg (pce)	1
Foscavir fiol 6g=250ml (pce)	1
Fsme immun CC ser 2,4mcg/0,5 ml (pce)	1
Fulvestrant ser 250mg=5ml (1 x 2)	1
Fungizone fiol sec 50mg (pce)	1
Furadantin retard caps ret 100mg (1 x 50)	1
Gabapentine caps 300mg (1 x 100)	1
Gabapentine cpr 800mg (1 x 50)	1
Gadovist ser 5mmol=5ml (pce)	1
Ganfort coll DU 0,4ml (1 x 30)	1
Gardasil programme de vaccination ser 0,5ml (1 x 10)	1
Gardasil ser 0,5ml (pce)	1
Gelfoam éponge 2x6cm (1 x 4)	1
Gemcitabine fiol 2g=50ml (pce)	1
Gentamycin amp 40mg=1ml (1 x 10)	1
Gentamycin amp 80mg=2ml (1 x 10)	1
Glucagen fiol sec 1mg (1 x 10)	1
Glucose anhydre pdre orale 91g (pce)	1
Glucose fiol 40% 500ml (pce)	1
Glucose flex 10% 1000ml (pce)	1
Glucose flex 20% 500ml (pce)	1



Glucose flex 5% 500ml (pce)	1
Glucose pdre orale 25g (pce)	1
Glycero-clys flex 30% 100ml (1 x 10)	1
Grafalon fiol 100mg=5ml (1 x 10)	1
Gutron sol orale 10mg/ml (1%) 10ml (pce)	1
Gyno-pevaryl 50 crème vag 1% 78g (pce)	1
Gyno-pevaryl ov 50mg (1 x 15)	1
Gyno-tardyferon cpr ret (1 x 30)	1
HaemoCer Plus kit 5g (1 x 5)	1
Haemocomplettan P fiol sec 1g (pce)	1
Haldol cpr 10mg (1 x 20)	1
Haldol decanoas amp 100mg=1ml (pce)	1
Haldol decanoas amp 50mg=1ml (pce)	1
Hank's flex 2000ml (pce)	1
Havrix 720 ser 0,5ml (pce)	1
Healon GV ser 14mg=1ml 0,55ml (pce)	1
Healon Pro ser 10mg=1ml 0,55ml (pce)	1
Healon ser 10mg=1ml 0,85ml (pce)	1
Hemopatch éponge 4,5x4,5cm (1 x 3)	1
Hemosol BO flex 5l (1 x 2)	1
Hepatitis B-Ig ser 200 UI=1ml (pce)	1
Hexabrix 320 fiol 20ml (1 x 25)	1
Hibidil fiol 15ml (1 x 25)	1
Hopigel mains gel 0,5% 100ml (1 x 20)	1
Humeur aqueuse artificielle sol 100ml (pce)	1
Hycamtin fiol sec 4mg (pce)	1
Hydromorphone sol orale 1mg=1ml 50ml (pce)	1
Hygroton cpr 25mg (1 x 50)	1
Hylase Dessau fiol sec 300UI (1 x 10)	1
Ialugen crème 500g (pce)	1
IGL-1 flex 1000ml (pce)	1
Ilomedin 50 amp 50mcg=2,5ml (pce)	1
Imigran cpr 50mg (1 x 6)	1
Imodium lingual cpr orodisp 2mg (1 x 20)	1
Imovane cpr 7,5mg (1 x 30)	1
Implanon NTX implant 68mg (pce)	1
Imurek cpr 50mg (1 x 50)	1
Inderal cpr 40mg (1 x 50)	1
Indigocarmin amp 20mg=5ml (1 x 10)	1
Infanrix DTPa-IPV ser 0,5ml (pce)	1
Infanrix DTPa-IPV+Hib fiol sec (1 x 10)	1
Infanrix hexa fiol sec 0,5ml (1 x 10)	1
Infloran caps (1 x 20)	1

Inj.Ophthalmique faible HUG ser 2ml (1 x 10)	1
Iopamiro 200 amp 10ml (pce)	1
Ipramol sol inhal DU 2,5ml (1 x 60)	1
IPV Merieux ser 0,5ml (1 x 10)	1
Irenat sol orale 300mg/ml 40ml (pce)	1
Irfen cpr 400mg (1 x 50)	1
Irfen cpr ret 800mg (1 x 16)	1
Isoptin cpr 80mg (1 x 50)	1
Isozid 0,5 N fiol sec 500mg (1 x 10)	1
Janumet cpr 50mg/1000mg (1 x 56)	1
Janumet cpr 50mg/850mg (1 x 56)	1
Januvia cpr 25mg (1 x 28)	1
Kaliumphosphat amp 1,36g=10ml (1 x 5)	1
KCl ds Glucose 5% flex 20mmol=500ml (pce)	1
KCl fiol 20mmol=20ml (pce)	1
Kenacort A 10 amp 10mg=1ml (pce)	1
Ketalgin supp 30mg (1 x 10)	1
Ketalgin supp 75mg (1 x 10)	1
Ketalgine amp 10mg=1ml (1 x 10)	1
Keytruda amp 100mg=4ml (pce)	1
Keytruda fiol sec 50mg (pce)	1
Kineret ser 100mg (1 x 28)	1
Kiovig fiol 10g=100ml (pce)	1
Kiovig fiol 1g=10ml (pce)	1
Kiovig fiol 20g=200ml (pce)	1
Klean prep pdre orale DU (1 x 4)	1
Kogenate SF Bio-Set fiol sec 2'000 UI (pce)	1
Konakion MM pediatric amp 2mg=0,2ml (1 x 5)	1
Kybernin P fiol sec 500 UI (pce)	1
L-Polamidon sol orale 5mg=1ml 100ml (pce)	1
L-thyroxin fiol sec 500mcg (pce)	1
Lamictal cpr 100mg (1 x 56)	1
Lansoyl gel oral 225g (pce)	1
Lasix cpr 40mg (1 x 50)	1
Lescol mite caps 20mg (1 x 28)	1
Leucovorin fiol 300mg=30ml (pce)	1
Levetiracetam cpr 1000mg (1 x 30)	1
Levetiracetam cpr 500mg (1 x 20)	1
Lexotanil cpr 3mg (1 x 30)	1
Lidocaine CO2 fiol 2% 20ml (pce)	1
Lifo-Scrub savon 4% 100ml (pce)	1
Lifo-Scrub savon 4% 500ml (pce)	1
Lipanthyl M caps 200mg (1 x 30)	1

Lipofundin MCT/LCT fiol 20% 100ml (1 x 10)	1
Lisinopril cpr 10mg (1 x 30)	1
Lithiofor cpr ret 660mg=12mmol (1 x 30)	1
Mabthera fiol 500mg=50ml (pce)	1
Madopar DR cpr ret 250mg (1 x 30)	1
Magnesium sulfate amp 200g/l 10ml (1 x 10)	1
Malacef fiol sec 60mg (pce)	1
Maltofer Fol cpr croquer (1 x 30)	1
Maxitrol coll 5ml (pce)	1
Maxitrol pom opht 3,5g (pce)	1
Mekinist cpr 0,5mg (1 x 30)	1
Meladinine sol 0,75% 24ml (pce)	1
Meropenem fiol sec 1g (1 x 10)	1
Meropenem fiol sec 500mg (1 x 10)	1
Methacholine HCl fiol 1% 10ml (pce)	1
Methocel coll 2% 10g (1 x 3)	1
Miacalcic spray 200 UI/dose (pce)	1
Microbar HD pdre 984,5mg=1g 340g (pce)	1
Minocyclin HCl amp 10mg (1 x 10)	1
Miostat fiol 1,5ml (1 x 12)	1
Moduretic mite cpr 2,5mg/25mg (1 x 28)	1
Morphine HCl flex 0,1mg/ml 100ml (pce)	1
Morphine HCl flex 0,5mg/ml 100ml (pce)	1
Motilium lingual cpr orodisp 10mg (1 x 30)	1
Mst continuus cpr ret 10mg (1 x 60)	1
Mst continuus susp orale ret DU 20mg (1 x 30)	1
Multibionta gtte orale 10ml (pce)	1
Myambutol cpr 400mg (1 x 100)	1
Mycostatine susp orale 100'000 UI=1ml 24ml (pce)	1
NaCl flex 0,9% 2000ml (pce)	1
NaCl flex 0,9% 250ml (pce)	1
NaCl pour irrigation fiol 0,9% 1000ml (pce)	1
NaCl pour irrigation fiol 0,9% 100ml (pce)	1
NaCl sans air flex 0,9% 1000ml (pce)	1
Naloxon OrPha amp 0,4mg=1ml (1 x 10)	1
Nasonex spray 50mcg 140doses (pce)	1
NeisVac-C ser 0,5ml (pce)	1
Neomycine sulfate sol irrigation fiol 0,5% 500ml (pce)	1
Neosteril cpr 2,5g (1 x 100)	1
Nexium fiol sec 40mg (1 x 10)	1
Nicotinell 3 léger patch 7mg/24h (1 x 21)	1
Nicotinell cpr sucer 1mg (1 x 36)	1
Nicotinell gomme mâch fruit 2mg (1 x 24)	1

Nicozid amp 500mg=5ml (1 x 5)	1
Nimbex amp 20mg=10ml (1 x 5)	1
Nimotop cpr 30mg (1 x 30)	1
Nitroglycerine caps croquer 0,8mg (1 x 30)	1
Nitroglycerine fiol 1mg=10ml 0,01% (pce)	1
Nitroprussiate fiol 50mg=5ml (1 x 5)	1
Noradrenaline amp 10mg=10ml (1 x 10)	1
Noradrenaline amp 4mg=4ml (1 x 10)	1
Normolytoral pdre orale DU (1 x 10)	1
Novalgine cpr 500mg (1 x 10)	1
Novalgine sol orale 10ml (pce)	1
Nozinan amp 25mg=1ml (1 x 5)	1
Nozinan cpr 25mg (1 x 100)	1
Nulojix fiol sec 250mg (pce)	1
Nutriflex Omega Plus 2530kcal flex 2500ml (1 x 5)	1
Octanate fiol sec 250 UI (pce)	1
Octenisept sol incolore 250ml (pce)	1
Ogastoro cpr orodisp 30mg (1 x 14)	1
Omegaven fiol 100ml (1 x 10)	1
Oncaspar amp 3750UI=5ml (pce)	1
OncoTice fiol sec 500mioUI (pce)	1
Ondansetron amp 4mg=2ml (1 x 5)	1
Ondansetron amp 8mg=4ml (1 x 5)	1
Ondansetron ODT cpr orodisp 8mg (1 x 6)	1
Opdivo fiol 100mg=10ml (pce)	1
Oralpaedon pde orale DU 240mosm/l (1 x 10)	1
Orfiril amp 300mg=3ml (1 x 5)	1
Ospen 1000 cpr (1 x 12)	1
Otrivin Rhume spray 0,1% 10ml (pce)	1
Oxybuprocaine coll DU 0,4% 0,4ml (1 x 20)	1
Oxycodone cpr ret 10mg (1 x 30)	1
Oxycodone cpr ret 40mg (1 x 30)	1
Paclitaxel fiol 300mg=50ml (pce)	1
Palexia cpr 50mg (1 x 20)	1
Palladon amp 10mg=1ml (1 x 5)	1
Palladon amp 20mg=1ml (1 x 5)	1
Palladon retard caps ret 24mg (1 x 30)	1
Palladon retard caps ret 4mg (1 x 30)	1
Palladon retard caps ret 8mg (1 x 30)	1
Pamorelin LA fiol sec 22,5mg (pce)	1
Paroxetine cpr 20mg (1 x 28)	1
Paspertin amp 10mg=2ml (1 x 5)	1
Paspertin cpr 10mg (1 x 50)	1

Pediaven AP-HP G25 1100kcal flex 1000ml (1 x 4)	1
Pelsano Med pom 60g (pce)	1
PentoHEXAL amp 100mg=5ml (1 x 5)	1
Pevaryl crème 1% 30g (pce)	1
Pharmalp Défenses caps (1 x 30)	1
Phenylephrine HCl amp 10mg=1ml (1 x 10)	1
Piperacillin/Tazobactam fiol sec 4,5g (pce)	1
Plendil cpr ret 10mg (1 x 20)	1
Pradif T cpr ret 400mcg (1 x 10)	1
Praxilene cpr 200mg (1 x 20)	1
Prazine cpr 25mg (1 x 50)	1
Pressyn AR amp 40UI=2ml (1 x 10)	1
Prezista cpr 800mg (1 x 30)	1
Prograf caps 0,5mg (1 x 50)	1
Prontolax cpr 5mg (1 x 30)	1
Propofol-Lipuro fiol 1% 50ml (1 x 10)	1
Propranolol cpr 10mg (1 x 60)	1
Propranolol cpr 40mg (1 x 60)	1
Protamine 1000 amp 5'000 UI=5ml (pce)	1
Proveblue amp 50mg=10ml (1 x 5)	1
Pulmicort Respule susp inhal DU 0,5mg/ml 1mg=2ml (1 x 20)	1
Purelan 100 crème 7g (1 x 10)	1
Quantalan pdre orale DU 4g (1 x 50)	1
Quetiapin cpr 25mg (1 x 60)	1
Quetiapin cpr ret 50mg (1 x 60)	1
Quetiapin XR cpr ret 300mg (1 x 60)	1
Quinidine sulfate cpr 200mg (1 x 100)	1
Quinine HCl diH <sub>2</sub> O amp 200mg=2ml (1 x 10)	1
Rasilez cpr 150mg (1 x 28)	1
Relenza caps inhal 5mg (1 x 20)	1
Remeron cpr 30mg (1 x 10)	1
Remeron Soltab cpr orodisp 15mg (1 x 6)	1
Remicade fiol sec 100mg (pce)	1
Renvela cpr 800mg (1 x 180)	1
Reopro fiol 10mg=5ml (1 x 3)	1
Resorbane crème 30g (pce)	1
Riamet cpr 20mg/120mg (1 x 24)	1
Ribomustin fiol sec 100mg (pce)	1
Rimstar cpr 150/75/400/275mg (1 x 60)	1
Ringer acetate flex 500ml (pce)	1
Ringer pour irrigation sol 100ml (pce)	1
Risperdal Quicklet cpr orodisp 3mg (1 x 28)	1
Risperidone cpr 2mg (1 x 20)	1

Risperidone cpr 3mg (1 x 20)	1
Risperidone sol orale 1mg=1ml 100ml (pce)	1
Ritaline SR cpr ret 20mg (1 x 100)	1
Rocephine i-v fiol sec 500mg (pce)	1
Ropivacain flex 0,2% 200ml (1 x 5)	1
Salofalk gran oral ret DU 1,5g (1 x 60)	1
Sandimmun amp 50mg=1ml (1 x 10)	1
Santuril cpr 500mg (1 x 30)	1
Saroten retard caps ret 25mg (1 x 30)	1
Scheriproct pom 0,15% 30g (pce)	1
Scheriproct supp (1 x 12)	1
Seretide Diskus pdre inhal 500+50mcg 60doses (pce)	1
Serophy gtte nas DU 5ml (1 x 20)	1
Serophy gtte nas DU 5ml (1 x 40)	1
Sertraline cpr 50mg (1 x 30)	1
Sevredol cpr 10mg (1 x 20)	1
Sidovis fiol 375mg=5ml (pce)	1
Silkospray spray 500ml (pce)	1
Sinemet cpr 25mg/100mg (1 x 30)	1
Singulair cpr 10mg (1 x 28)	1
Smofkabiven Peripher 1000kcal flex 1448ml (1 x 4)	1
SMOFlipid fiol 20% 250ml (1 x 10)	1
Sodium chlorure amp 117g/l 10ml (1 x 10)	1
Sodium chlorure amp 200mg/ml 10ml (1 x 10)	1
Soin de bouche aromatisé framboise sol 100ml (pce)	1
Soin de bouche neutre sol 100ml (pce)	1
Solcoseryl pâte 5g (pce)	1
Soldactone fiol sec 200mg (1 x 6)	1
Solian cpr 400mg (1 x 30)	1
Solu-Medrol fiol sec 1g (pce)	1
Solu-Medrol fiol sec 500mg (pce)	1
Spasmo-Urgenine Neo cpr (1 x 20)	1
Stabicilline million cpr 1mioUI (1 x 20)	1
Stamaril fiol sec (pce)	1
Sterinova cpr eff 500mg (1 x 30)	1
Stesolid clyst 5mg=2,5ml (1 x 5)	1
StructoKabiven 1100kcal flex 986ml (1 x 4)	1
Sufenta amp 0,01mg=2ml (1 x 5)	1
Sufenta forte amp 0,05mg=1ml (1 x 5)	1
Sulfarlem S25 cpr 25mg (1 x 60)	1
Sulgan N pom 30g (pce)	1
Symbicort Turbuhaler pdre inhal 200/6 60doses (pce)	1
Symmetrel caps 100mg (1 x 60)	1

Synacthen amp 0,25mg=1ml (1 x 10)	1
Synacthen amp 0,25mg=1ml (pce)	1
Syntocinon spray 40UI=1ml 5ml (pce)	1
Taltz ser 80mg=1ml (pce)	1
Tambocor cpr 100mg (1 x 20)	1
Tamiflu susp orale 6mg=1ml 13g (pce)	1
Tamoxifen cpr 20mg (1 x 30)	1
Targin cpr ret 5mg/2,5mg (1 x 30)	1
Tavegyl cpr 1mg (1 x 20)	1
Telebrix 30 meglumine fiol 100ml (1 x 10)	1
Temesta amp 4mg=1ml (1 x 10)	1
Temesta cpr 1mg (1 x 20)	1
Temgesic amp 1ml=0,3mg (1 x 5)	1
Temodal caps 140mg (1 x 5)	1
Tenoretic mite cpr 50mg/12,5mg (1 x 28)	1
Thiopental fiol sec 500mg (1 x 25)	1
Thiophenicol cpr 250mg (1 x 16)	1
Thiosulfate de sodium fiol 10% 100ml (pce)	1
Thrombin-JMI amp 5000 UI=5ml (pce)	1
Thyrotardin fiol sec 100mcg (pce)	1
Timoptic coll 0,5% 5ml (pce)	1
Tiorfan caps 100mg (1 x 20)	1
Tobrex coll 0,3% 5ml (pce)	1
Tolvon cpr 30mg (1 x 30)	1
Toplexil N sir sans sucre 150ml (pce)	1
Torasemide cpr 2,5mg (1 x 20)	1
Torasemide cpr 5mg (1 x 20)	1
Tracutil amp 10ml (1 x 5)	1
Tranxilium cpr 50mg (1 x 30)	1
Tranxilium fiol sec 50mg (1 x 5)	1
Triatec cpr 5mg (1 x 20)	1
Tridyne ser 4ml (1 x 4)	1
Trisenox amp 10mg=10ml (1 x 10)	1
Triumeq cpr 50/600/300mg (1 x 30)	1
Tropicamide coll DU 0,5% 0,4ml (1 x 20)	1
Twinrix 720/20 ser 1ml (pce)	1
Ubistesin cartouche 4% /10 mcg/ml forte 1,7ml (1 x 50)	1
Unguentolan pom 100g (pce)	1
Upravi cpr 200mcg (1 x 60)	1
Urbanyl cpr 10mg (1 x 30)	1
Uromitexan fiol 5000mg=50ml (pce)	1
Vagoclyss clyst 120ml (pce)	1
Valproate Chrono cpr 500mg (1 x 60)	1

Vancocin caps 125mg (1 x 20)	1
Venlafaxine ER caps ret 37,5mg (1 x 7)	1
Venlafaxine ER caps ret 75mg (1 x 28)	1
Ventolin amp 0,5mg=1ml (1 x 5)	1
Ventolin amp 5mg=5ml (1 x 5)	1
Ventolin sol inhal 0,5% 20ml (pce)	1
Verdye fiol sec 50mg (1 x 5)	1
Vigamox coll 5ml (pce)	1
Vimpat cpr 100mg (1 x 14)	1
Vimpat fiol 200mg=20ml (pce)	1
Viperfav fiol 4ml (pce)	1
Visipaque 270 fiol 200ml (1 x 10)	1
Vitamine C caps ret 500mg (1 x 30)	1
Vitamine E amp 100mg=2ml (1 x 6)	1
Vitamine E caps 300mg (1 x 30)	1
Vitarubine amp 1000mcg=1ml (1 x 10)	1
Voriconazol cpr 50mg (1 x 56)	1
Willfact fiol sec 1'000 UI (pce)	1
X-Prep sol orale 75ml (pce)	1
Xanax cpr 0,25mg (1 x 30)	1
Xanax cpr 1mg (1 x 30)	1
Xanax retard 2mg (1x30)	1
Xanax retard cpr ret 0,5mg (1 x 30)	1
Xarelto cpr 20mg (1 x 10)	1
Xeplion ser 100mg=1ml (pce)	1
Xifaxan cpr 550mg (1 x 56)	1
Yellox coll 0,9mg/ml 5ml (pce)	1
Zantic cpr 300mg (1 x 20)	1
Ziagen cpr 300mg (1 x 60)	1
Zinacef fiol sec 1,5g (pce)	1
Zinat susp orale 125mg=5ml 70ml (pce)	1
Zithromax cpr 250mg (1 x 4)	1
Zoladex dépôt implant 3,6mg (pce)	1
Zoledronat Onco fiol 4mg=100ml (pce)	1
Zolpidem cpr 10mg (1 x 30)	1
Zovirax Lip crème 5% 2g (pce)	1
Zovirax pom opht 3% 4,5g (pce)	1
Zovirax susp orale 400mg=5ml 100ml (pce)	1
Zovirax susp orale 800mg=10ml 180ml (pce)	1
Zyloric cpr 100mg (1 x 100)	1
Zyvoxid cpr 600mg (1 x 10)	1



*Annexe 7 Répartition des ruptures par fournisseur*

<b>Fournisseur</b>	<b>Nombre de ruptures</b>
BICHSEL SA	329
ALLOGA SA	208
MSD MERCK SHARP & DOHME AG	88
B. BRAUN MEDICAL SA	74
SANDOZ PHARMACEUTICALS SA	72
SANOFI-AVENTIS	68
PFIZER AG	59
BAYER (Schweiz) AG	53
FROSCH-APOTHEKE	51
SINETICA	45
KREBS WALTER PHARMA	41
MUNDIPHARMA MEDICAL COMPANY	39
MEPHA SUISSE SA	38
NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	38
AMEDIS-UE AG	32
HAENSELER AG	26
INCONNU	26
NEXTPHARMA LOGISTICS GmbH	26
ALCON SWITZERLAND SA	24
JANSSEN - CILAG AG	23
BAXTER AG	19
VIFOR SA	19
INTERDELTA SA	17
LABATEC-PHARMA SA	17
JOHNSON & JOHNSON	16
AMINO AG	14
STREULI PHARMA AG	14
ABBOTT AG	12
FRESENIUS KABI (SCHWEIZ) AG	12
PHARMACIE CENTRALE HUG	12
SPIRIG PHARMA AG	12
NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	11
aspen	10
BRISTOL-MYERS SQUIBB SA	10
SANOFI PASTEUR MSD SA	8
CSL BEHRING AG	7
PHARMA CONSULTING	7
COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE	6

UNIL | Université de Lausanne

GE HEALTHCARE AG	6
KOMTUR SWISS GmbH	6
MERCK (SUISSE) SA	6
PHARMAVERTRIEB HEINZ	6
ALLERGAN AG	5
PIERRE FABRE (SUISSE) SA	5
AbbVie AG	4
BOEHRINGER INGELHEIM (SCHWEIZ) GmbH	4
BRACCO SUISSE SA	4
DERMAPHARM AG	4
EUSA PHARMA GmbH	4
AMO SWITZERLAND GmbH	3
DESITIN PHARMA GMBH	3
GAMBRO HOSPAL (SUISSE) SA	3
HELVEPHARM AG	3
KALADENT SA	3
OSPEDALIA ag	3
UNIPHARMA SA	3
CENTRAL-APOTHEKE VOLZ SA	2
CLINIGEN HEALTHCARE LIMITED	2
CONVATEC (SWITZERLAND) GmbH	2
GSK	2
JOHNSON & JOHNSON AG	2
MELISANA AG	2
MOVIANTO SCHWEIZ AG	2
OPOPHARMA VERTRIEBS AG	2
ROCHE PHARMA	2
SERB - LABORATOIRES	2
SERVIER (SUISSE) SA	2
SOLMER SA	2
TAKEDA PHARMA AG	2
AICHELE MEDICO AG	1
ARKO Diffusion SA	1
ARTECEF BV	1
Astra Zeneca	1
CLS pharma	1
FRESENIUS KABI FRANCE S.A.S	1
FROSCH-APOTHEKE	1
GALEPHARM	1
GALEXIS SA	1
GEBRO PHARMA SA	1
GILEAD SCIENCES SWITZERLAND	1
HOSPICES CANTONAUX / CHUV	1

**UNIL** | Université de Lausanne

IBSA INSTITUTO BIOCHIMICO SA	1
IDIS LTD	1
INSTITUT GEORGES LOPEZ	1
IROMEDICA SA	1
LIPOMED AG	1
LUNDBECK (SCHWEIZ) AG	1
Medela AG	1
MSD MERCK SHARP & DOHME AG	1
MYLAN	1
NordMedica SA	1
NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	1
NOVO NORDISK PHARMA AG	1
OCTAPHARMA AG	1
PFIZER EXPORT BV	1
PRO FARMA AG	1
PROXIMOS SA	1
REGEN LAB SA	1
ROTTAPHARM SA	1
SCHUELKE & MAYR AG	1
SHIRE SWITZERLAND GMBH	1
TELEFLEX MEDICAL GmbH	1
TENTAN AG	1
TEVA PHARMA AG	1

*Annexe 8 Fréquence de consommation des médicaments tombés en rupture durant l'année 2018*

Consommation	Nombre d'emballages	Pourcentage
Faible	1213	71%
Forte	47	3%
Moyenne	431	25%
Inconnu	28	2%

*Annexe 9 Distribution de l'attribut gamme pour les médicaments en ruptures*

Gamme	Nombre	Pourcentage
Non	535	31%
Oui	1184	69%

*Annexe 10 Nombre de ruptures par catégorie de médicament*

Catégorie de médicaments	Nombre de ruptures	Pourcentage
Biotechnologie	119	7%
Non parentéral complexe	69	4%
Parentéral complexe	34	2%

Annexe 11 Durée de rupture par médicaments

Durée de rupture	Nombre de médicaments
0	5
1	37
2	39
3	51
4	56
5	29
6	34
7	73
8	41
9	43
10	52
11	33
12	20
13	36
14	47
15	40
16	34
17	32
18	29
19	14
20	25
21	29
22	29
23	18
24	17
25	23
26	12
27	14
28	28
29	16
30	16
31	8
32	6
33	6
34	13
35	22
36	14

**UNIL** | Université de Lausanne

37	15
38	19
39	11
40	6
41	13
42	12
43	11
44	10
45	6
46	7
47	5
48	6
49	13
50	8
51	8
52	12
53	3
54	4
55	5
56	8
57	4
58	6
59	4
60	2
61	1
62	4
63	5
64	4
65	6
66	3
67	5
68	3
69	4
70	3
71	2
72	4
73	4
74	1
75	3
76	3
77	8
78	3



**UNIL** | Université de Lausanne

79	1
81	1
82	1
83	1
84	2
85	1
86	1
87	1
88	2
90	1
91	3
92	2
93	2
94	4
95	3
97	4
98	1
100	2
102	2
104	2
106	1
107	3
108	1
109	2
110	1
112	2
113	1
114	2
117	1
118	2
120	1
122	2
123	2
124	1
125	1
126	1
127	3
131	1
132	1
133	2
134	1
136	3

**UNIL** | Université de Lausanne

137	1
144	1
146	2
147	1
148	1
149	1
151	1
153	2
154	2
157	1
158	2
164	1
165	1
166	2
169	2
171	1
175	2
176	1
177	1
180	3
183	1
184	1
185	1
188	1
189	1
196	1
198	3
209	1
210	1
222	1
223	1
225	1
226	1
229	1
232	1
238	1
250	1
254	1
276	2
293	1
302	2
332	2

UNIL | Université de Lausanne

353	1
358	1
363	1
368	2
369	1
373	1
376	2
379	1
382	1
386	1
393	1
419	1
423	1
434	1
632	1
650	1
760	1
1088	1
X	266
<b>Total général</b>	<b>1719</b>

Annexe 12 Distribution des ruptures selon le code ATC sur la période 2015-2019

Classe thérapeutique	Année					Total général
	2015	2016	2017	2018	2019	
Anti-infectieux (usage systémique)	42	41	82	45	1	211
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	9	26	35	28	1	99
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	2		11	5	1	19
Appareil digestif et métabolisme	49	36	38	55	4	182
Dermatologie	34	21	38	29	4	126
Divers	30	28	28	29	1	116
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	16	13	10	10	2	51
Médicaments non déterminés	8	7	5	2	1	23
Organes sensoriels	18	20	29	36	4	107
Sang et organes hématopoïétiques	46	62	62	71	18	259
Système cardio-vasculaire	32	23	37	62	5	159
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	5	7	6	10	1	29
Système musculo-squelettique	7	7	10	3	1	28
Système nerveux	54	53	72	87	10	276
Système respiratoire	9	6	10	9		34
<b>Total général</b>	<b>361</b>	<b>350</b>	<b>473</b>	<b>481</b>	<b>54</b>	<b>1719</b>

*Annexe 13 Fournisseurs des 10 premiers médicaments en rupture*

<b>Libelle de la substance</b>	<b>Nombre de ruptures</b>	<b>Fournisseur</b>
Argent nitrate sol 1% 100ml (pce)	14	Hanseler
Magnesium sulfate amp 20% 200g/l 20ml (1 x 10)	13	Bichsel
Adrenaline amp 1mg=10ml (1 x 10)	12	Bichsel
Glucose amp 400g/l (40%) 10ml (1 x 10)	11	Bichsel
Glucose amp 50g/l (5%) 10ml (1 x 10)	11	Bichsel
Heparine amp 5'000 UI=1ml (1 x 10)	10	Bichsel
PVP iodé coll 5% 1ml (1 x 20)	10	Bichsel
4-DMAP amp 250mg=5ml (1 x 5)	9	Frosch-apotheke
Gelee lubrifiante simple gel 2,5g (1 x 10)	9	Bichsel
Magnesium sulfate amp 100g/l 20ml (1 x 10)	9	Bichsel

*Annexe 14 Distribution des médicaments par classe de prix chez les produits sans rupture*

---

<b>Gamme de prix</b>	<b>Nombre de médicaments</b>	<b>Pourcentage</b>
Cher	269	16%
Pas cher	904	70%
Très cher	80	6%
Non déterminé	46	3%

*Annexe 15 Distribution de l'attribut fréquence pour les deux catégories de médicaments*

Catégorie de médicaments	Inconnu	Faible	Moyenne	Forte
Rupture	28	1213	431	47
Pas rupture	0	1135	158	6