

MÉDICAMENTS INDISPONIBLES : UNE FATALITÉ ?

GONCETTE V (1), RADERMECKER RP (2, 3)

RÉSUMÉ : Depuis ces dernières années, le nombre de médicaments indisponibles a augmenté de manière inquiétante, tant en Belgique qu'au niveau international. Entre 2010 et 2020, le nombre de pénuries signalées sont près de 27 fois plus élevées, selon l'Agence Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Une récente enquête réalisée par l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers a montré que 95 % des pharmaciens hospitaliers considèrent ces pénuries médicamenteuses comme un problème majeur. Parmi les classes médicamenteuses les plus touchées se retrouvent, notamment, les anti-infectieux, les analgésiques et les agents anesthésiques. De survenue soudaine et imprévisible, les ruptures entachent le quotidien tant des professionnels de la santé que des patients. Les médecins sont, parfois, contraints de prescrire des traitements alternatifs jugés moins efficaces, voire moins bien tolérés. Ces alternatives complexifient l'adhérence thérapeutique du patient en générant un risque supplémentaire d'erreur médicamenteuse. Pour pallier ces indisponibilités, certaines pistes de solutions peuvent être dégagées : relocaliser en Europe les sites de production, sanctionner les firmes fautives, adopter une politique européenne commune de gestion des pénuries de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur,... En corollaire de ces propositions, des textes juridiques ont été édictés afin d'encadrer et de garantir l'approvisionnement en médicaments en Belgique.

MOTS-CLÉS : *Indisponibilités médicamenteuses - Causes - Conséquences cliniques - Solutions*

INTRODUCTION

Cet article fait le point sur un problème de santé publique qui a pris de l'ampleur ces dernières années, soit le manque d'accès à certains médicaments essentiels suite à des ruptures de stock, ce qui pénalise médecins, pharmaciens et patients.

Tableau I. Points essentiels

- Depuis ces dernières années, le nombre de médicaments indisponibles a augmenté
- Les pénuries médicamenteuses entachent le quotidien des patients et des soignants
- Des conséquences néfastes pour les patients peuvent être imputables aux ruptures
- Pour pallier ces indisponibilités, certaines solutions peuvent être dégagées

- (1) Département de Pharmacie hospitalière, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
- (3) Département de Pharmacologie clinique, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULIège, Belgique.

DRUG SHORTAGES : A FATALITY ?

SUMMARY : In recent years, the number of drug shortages has risen alarmingly both in Belgium and internationally. Between 2010 and 2020, the number of reported shortages is almost 27 times higher, according to the French Agency for the Safety of Medicines and Health Products. A recent survey conducted by the European Association of Hospital Pharmacists showed that 95 % of hospital pharmacists consider drug shortages to be a major problem. The drug classes most affected include anti-infectives, analgesics and anaesthetics. The sudden and unpredictable occurrence of drug shortages has a negative impact on the daily lives of healthcare professionals and patients. Doctors are sometimes forced to prescribe alternative treatments that are considered less effective or even less well tolerated. These alternatives make it more difficult for patients to adhere to their treatment and generate an additional risk of medication errors. There are several possible solutions to minimize these shortages: relocating production sites to Europe, imposing penalties on offending companies, adopting a common European policy for managing shortages of medicines of major therapeutic interest,... As a corollary to these proposals, legal texts have been adopted to regulate and guarantee the supply of medicines in Belgium.

KEYWORDS : *Drug shortages - Causes - Clinical consequences - Solutions*

DES PÉNURIES DE PLUS EN PLUS FRÉQUENTES

En 2023, l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP) a mené une enquête auprès de 36 pays quant à l'impact des ruptures de stock de médicaments en Europe. Bien qu'entachée de certaines limites, cette enquête dresse un bel aperçu des principales problématiques auxquelles l'Europe est actuellement confrontée. Les avis des pharmaciens hospitaliers, des médecins mais aussi des patients sur l'impact des ruptures ont été recueillis. Nonante-cinq pour cent des pharmaciens hospitaliers s'accordent pour déclarer que les médicaments manquants représentent un problème majeur dans leur institution hospitalière.

Abréviations :

- AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé.
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé.
- CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
- CMP : Comité Médico-Pharmaceutique.
- EAHP : European Association of Hospital Pharmacists.
- INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité.

Du côté médical, 84 % des médecins estiment que les pénuries ont un impact sur la qualité des soins prodigués aux patients. En effet, le recours à des traitements moins efficaces, un retard dans l'initiation des traitements, voire une complète abstention thérapeutique, sont décrits comme les principales conséquences de ces ruptures inopinées en médicaments. Presque aucune classe thérapeutique n'est épargnée par les ruptures : les anti-infectieux (76 %), les analgésiques (43 %) et les agents anesthésiques (37 %) semblent particulièrement les plus exposés... (1).

Dans les officines ouvertes au public également, le constat est tout aussi alarmant. Le groupement pharmaceutique de l'Union Européenne, qui représente 400.000 pharmacies communautaires à travers l'Europe, a estimé que plus de 200 médicaments étaient en rupture de stock et que la situation s'est aggravée depuis 2018 (2).

Ce problème d'indisponibilités médicamenteuses est aussi de grande envergure outre-Atlantique. Selon un rapport récent de la Food and Drug Administration, 56 % des hôpitaux américains ont déclaré avoir modifié les soins aux patients ou retardé des thérapies en raison de pénuries médicamenteuses entre 2015 et 2017 et 36,6 % ont déclaré avoir dû reprogrammer des procédures, qu'elles soient urgentes ou non (3).

Toutes ces enquêtes s'entendent pour décrire l'ampleur internationale du phénomène des ruptures médicamenteuses.

CAUSES ET CONSÉQUENCES DES INDISPONIBILITÉS

Les médicaments peuvent être indisponibles pour trois raisons :

- *Indisponibilité réelle* : la rupture de stock est, dès lors, considérée comme réelle car la firme n'est pas en mesure de livrer le médicament en raison d'une indisponibilité d'une substance active ou d'un excipient, des difficultés survenues dans la production ou dans la libération du lot, des défauts de qualité des médicaments, des problèmes logistiques (transport, douane,...), d'une demande accrue non anticipée, des capacités de production insuffisantes, de cas de force majeure (catastrophe naturelle,...) etc. Seul un petit nombre d'usines de production pharmaceutique fournissent l'essentiel des principes actifs des médicaments. Ces usines sont principalement localisées en Chine et en Inde. Dès lors, la hausse de la demande, les pro-

blèmes de qualité ou les inspections d'usines retardent et perturbent, inéluctablement, tout le circuit d'approvisionnement (2, 4-6).

- *Problème de distribution* : le médicament n'est pas réellement indisponible. Le médicament peut toujours être délivré dans certaines pharmacies. Il s'agit plutôt d'un problème de distribution locale, touchant les grossistes ou certaines officines (4).

- *Le contingentement* : c'est une pratique qui permet aux firmes pharmaceutiques de limiter la vente d'un nombre de lots de médicaments aux grossistes-répartiteurs afin de répondre aux besoins de la Belgique, tout en évitant que les grossistes-répartiteurs n'exportent le surplus des productions vers les pays européens où ils sont vendus plus chers. Dès lors, les officines sont limitées par des quotas fixés par l'industrie. Le problème se pose généralement en officine ouverte au public à la fin du mois, car le médicament est à nouveau disponible le mois suivant (4).

Quelle que soit la cause d'indisponibilité, la gestion de ces situations est très coûteuse, tant en ressources humaines que financièrement. En effet, cette problématique monopolise énormément le temps des pharmaciens hospitaliers (7-9). Une enquête réalisée par l'Université de Gand a estimé qu'en moyenne 34,6 heures par semaine sont consacrées par l'équipe hospitalière pour la gestion des indisponibilités médicamenteuses, ce qui corrobore les constatations de Calder et coll. d'une nécessité d'augmenter le staff pharmaceutique de 0,5 à 1 équivalent temps plein pour pallier cette situation de pénuries (7, 9).

Du point de vue financier, aux Etats-Unis en 2021, les coûts annuels associés à l'achat des alternatives étaient déjà estimés à \$200 millions, auxquels s'ajoutent encore quelques \$359 millions supplémentaires de coûts de main d'œuvre (6). À notre échelle, l'impact économique des ruptures de stock a été estimé à un coût annuel de 395.761 € au CHU de Liège (10).

Pour le patient, toute modification de traitement n'est pas dénuée de risque. En effet, un retard de soins ou de traitement entraînant la réapparition de la maladie, un déséquilibre d'une pathologie précédemment stable, une substitution par un traitement sous-optimal, des risques de sous- et surdosages, d'erreurs de posologie... sont autant de conséquences possibles imputables aux ruptures médicamenteuses (6). De plus, les changements de conditionnement, de firme pharmaceutique, de couleur ou de forme de médicaments peuvent entraîner une confusion et un risque d'erreur d'administration.

Une récente étude, basée sur les données françaises de pharmacovigilance, a évalué la sécurité des patients dans le contexte de pénuries médicamenteuses, pendant la durée de recueil s'étalant de 1985 à 2019. Il en ressort que les médicaments alternatifs palliant les ruptures ont le plus souvent été incriminés dans la survenue d'effets indésirables graves de types neuropsychiques, cutanés, systémiques et digestifs. Seize pour cent des patients ont vu leur pathologie s'aggraver suite à un manque d'efficacité du médicament remplaçant celui en rupture et quatre décès ont été attribués à des surdosages des médicaments alternatifs (11).

À titre illustratif, certains décès ont été rapportés en France, lors du remplacement de médicaments cytotoxiques manquants. La spécialité commercialisée sous le nom de Belustine[®], à base de lomustine, est utilisée dans le traitement des cancers cérébraux et de la maladie de Hodgkin. En France, la Belustine[®] se présente sous forme d'un conditionnement contenant une plaquette unique de 5 gélules dosées à 40 mg. Ces 5 gélules de 40 mg sont à prendre en une seule prise toutes les 6 semaines, soit une administration de 200 mg. En raison de son indisponibilité, les autorités françaises ont autorisé l'importation d'Allemagne de la spécialité Cecenu[®], en flacons de 20 gélules de lomustine dosées à 40 mg. À cause de ce changement, deux patients sont décédés suite à la prise unique des 20 gélules, soit l'administration d'une dose de 800 mg de lomustine (dose 4 fois supérieure à celle recommandée de 200 mg) (12).

Sans nul doute, il est d'autant plus important de notifier tout effet indésirable lié aux pénuries de médicaments aux autorités chargées de la pharmacovigilance. En effet, ceci permettrait d'anticiper des erreurs potentielles par un étiquetage supplémentaire, des mises en garde vis-à-vis de différences dans les dilutions ou dans les équivalences de doses, ou encore un reconditionnement en flacons contenant le nombre exact de gélules nécessaires à une prise unique avant la délivrance aux patients.

PROBLÉMATIQUE HOSPITALIÈRE

En milieu hospitalier, tout est mis en œuvre pour gérer au mieux les problèmes d'approvisionnement en médicaments et minimiser leur impact sur la qualité des soins aux patients. Au contraire des officines ouvertes au public, les officines hospitalières commandent la majorité de leurs médicaments directement auprès des

firmes pharmaceutiques et seulement une minorité des traitements sont commandés auprès des grossistes. Dès lors, en cas de ruptures, la recherche d'alternatives passe par des médicaments génériques, des médicaments disponibles auprès d'autres firmes ou le recours à des alternatives importées, en cas d'indisponibilités sur le marché belge.

Lors d'une étude observationnelle rétrospective réalisée en 2020 à l'officine hospitalière du CHU de Liège, les différentes interventions pour gérer les ruptures d'approvisionnement avaient été répertoriées. Dans plus de la moitié des cas de ruptures (55,2 %), un stock suffisant avait permis d'éviter une pénurie effective en médicaments. La substitution par un médicament identique (même principe actif, même dosage, même forme pharmaceutique, conditionnement différent et/ou société pharmaceutique différente) ou la substitution par un médicament similaire (même principe actif, dosage différent et/ou forme pharmaceutique différente) représentaient, respectivement, 16,9 % et 14,0 % des alternatives trouvées. Par contre, le recours à un médicament alternatif (principe actif différent) avait été décidé dans 6,7 % des pénuries. Dans 6,9 % des ruptures de stock, le médicament avait dû être importé. En effet, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) peut accorder une dérogation à une firme pharmaceutique afin qu'elle puisse importer temporairement le même médicament en Belgique pendant la durée de la rupture d'approvisionnement. Dans cette situation, le patient bénéficie des mêmes conditions de remboursement et du même prix que la spécialité belge. Lorsqu'aucune dérogation n'a été demandée par la firme, le pharmacien peut, légalement, importer le médicament sur base d'une prescription et d'une déclaration d'importation signées par le médecin, notifiant que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments autorisés en Belgique. Pour certains médicaments importés, le remboursement peut être octroyé après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur (remboursement selon le chapitre IV bis). Par contre, lorsque ce n'est pas le cas, le patient ne bénéficie ni du prix, ni du remboursement octroyés en Belgique. Dès lors, le coût peut être beaucoup plus élevé. En fonction de la provenance de l'importation, la notice d'utilisation peut être rédigée dans une langue différente des trois langues nationales belges.

Dans certains cas de ruptures jugées comme critiques, aucune alternative n'est disponible. Un groupe national nommé «Task Force» composé d'experts de l'AFMPS, de l'Institut

National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) ainsi que d'experts externes est, dès lors, sollicité pour essayer de rationaliser le stock toujours disponible du médicament et de donner priorité à certaines indications vitales, par exemple. C'était le cas pour 0,3 % des médicaments manquants, dont l'utilisation avait dû être restreinte dans un nombre limité de services au CHU de Liège (4, 10).

Les ruptures les plus problématiques sont présentées au Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) du CHU de Liège et les alternatives médicamenteuses sont évaluées par ses membres. En effet, par leur appartenance à diverses disciplines médicales et paramédicales, les membres du CMP apportent également leurs expériences et suggestions pour les alternatives sélectionnées dans les situations les plus critiques. Le CMP constitue l'organe de concertation pour les médicaments dans les hôpitaux belges. Parmi ses missions, figurent, entre autres, la proposition de mesures, en vue d'améliorer la consommation des médicaments et d'éviter les erreurs de prescription (13).

La communication des ruptures de stock est essentielle. Dès lors, divers moyens sont utilisés : le partage, sur l'intranet du CHU de Liège, d'un tableau reprenant toutes les ruptures en médicaments mis à jour hebdomadairement, l'envoi de ce même tableau dans chaque unité de soins, mais aussi la diffusion aux corps médical et infirmier de fiches «alerte» spécifiques pour signaler les ruptures jugées les plus problématiques, voire les plus dangereuses, par exemple, la modification du conditionnement d'une spécialité contenant du chlorure de potassium.

MEILLEURE ANTICIPATION DES RUPTURES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE DE LA COVID-19

La pandémie de la COVID-19 a davantage mis en lumière la fragilité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, notamment ceux spécifiques aux soins intensifs. Heureusement, différentes mesures ont pu être prises par l'AFMPS, en étroite concertation avec l'Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers, afin de veiller quotidiennement à la disponibilité des différents médicaments indispensables à la prise en charge des patients hospitalisés pour la COVID-19 dans les institutions belges. Deux solutions avaient été prévues : un stock stratégique, d'une part, et la mise en place d'une distribution contrôlée, d'autre part.

Le stock stratégique était un stock de médicaments qui avait été acheté et était géré par l'AFMPS. Ces médicaments n'étaient pas enregistrés en Belgique et étaient, initialement, destinés à un autre pays européen. L'AFMPS répartissait ces stocks de médicaments dans tous les hôpitaux belges en tenant compte d'une clé de répartition qui prenait en considération le nombre de lits de soins intensifs dédiés à la COVID-19 et leur taux d'occupation. Pour éviter tout retard d'acquisition, les hôpitaux recevaient automatiquement leur stock de médicaments alloué par la clé de répartition. Ces médicaments étaient mis à disposition gratuitement aux hôpitaux. Dans le cas où certains hôpitaux n'en avaient pas besoin, l'AFMPS redistribuait ces stocks excédentaires aux hôpitaux nécessiteux.

L'autre solution prévue par l'AFMPS était la distribution contrôlée. Dans ce cas, l'AFMPS imposait aux firmes pharmaceutiques la distribution des médicaments à tous les hôpitaux belges, selon la même clé de répartition que celle du stock stratégique. Les firmes étaient contraintes de livrer l'ensemble des institutions, indépendamment de tout contrat. La différence entre la distribution contrôlée et le stock stratégique résidait dans le fait que la distribution contrôlée nécessitait une commande préalable, et qu'ensuite, ces médicaments étaient facturés aux hôpitaux.

Durant la pandémie de la COVID-19, un nouvel outil de «Stock Monitoring Tool» avait été mis en place par l'AFMPS afin de suivre très étroitement les stocks en médicaments. Les officines hospitalières renseignaient bi-hebdomadairement leur stock, afin que l'AFMPS puisse disposer d'un bel aperçu des stocks présents dans chaque hôpital et identifier, le plus rapidement possible, les stocks critiques de médicaments pour rechercher anticipativement des solutions alternatives.

PISTES DE SOLUTIONS

Plusieurs pistes de solutions pourraient être envisagées pour pallier les pénuries médicamenteuses.

SIGNALER LES PÉNURIES PAR UNE COMMUNICATION RAPIDE, VOIRE EN TEMPS RÉEL

L'AFMPS publie, depuis décembre 2019, les médicaments manquants sur «PharmaStatut». Il s'agit d'une plateforme en ligne recueillant diverses informations destinées aux professionnels de la santé et ciblées sur les indisponibilités médicamenteuses. Parmi ces informations

figurent les raisons de l'indisponibilité, les avis d'experts, la date prévisionnelle du retour du médicament,... La plateforme renseigne les médicaments temporairement indisponibles, dont la commercialisation est interrompue ou définitivement arrêtée, ou, au contraire, s'ils sont à nouveau disponibles. Les mises à jour sont effectuées quotidiennement sur base des notifications qui sont légalement faites par les titulaires d'autorisation ou les distributeurs parallèles à l'AFMPS (4).

Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) est une référence très fréquemment consultée par les professionnels de la santé. Son site internet mentionne, également, les informations liées aux ruptures d'approvisionnement. Il affiche en grisé et avec un symbole «d'ampoule cassée noire», les médicaments manquants pour lesquels une «indisponibilité temporaire» a été signalée par la firme auprès de l'AFMPS (c'est-à-dire une indisponibilité prévue de moins d'un an) et par un symbole «d'ampoule cassée rouge», les médicaments pour lesquels la commercialisation a été interrompue (soit une indisponibilité prévue de plus d'un an). Lorsqu'une alternative est disponible sur le marché belge avec une voie d'administration, un dosage et une forme pharmaceutique identiques, le CBIP l'indique également (14).

ACCÉLÉRER LA NOTIFICATION DES INDISPONIBILITÉS PAR LES FIRMES PHARMACEUTIQUES

Afin d'encadrer davantage l'approvisionnement en médicaments, de nouvelles obligations incombant aux firmes pharmaceutiques ont été légiférées. Par exemple, la loi du 20/12/2019 mentionne l'obligation des firmes pharmaceutiques de fournir, dans un délai de trois jours ouvrables, les grossistes-répartiteurs et les pharmacies. Tout délai supérieur à trois jours est automatiquement considéré comme indisponibilité et doit être notifié à l'AFMPS. Ce délai du signalement d'une indisponibilité à l'AFMPS a, dès lors, été réduit à 3 jours, contre 14 jours avant l'application de cette loi (15).

CONSTITUER DES STOCKS SUFFISANTS DES MÉDICAMENTS «ESSENTIELS»

Les médicaments essentiels, aussi appelés médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, répondent aux besoins de santé prioritaires et doivent, dès lors, être disponibles en permanence. La liste de ces médicaments essentiels a été mise à jour, en 2019, par l'Organisation Mondiale de la Santé (16).

Dans la gestion des pénuries en médicaments, la France a opté pour une obligation de conserver un stock de sécurité pour ces médicaments essentiels. Il couvrirait au minimum deux mois, mais pourrait être augmenté à quatre mois, dans le cas de ruptures régulières constatées dans les deux années précédentes. Concernant les autres médicaments, l'obligation de stock dépend du caractère prioritaire en termes de santé publique (17).

RELOCALISER EN EUROPE LES USINES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Il serait essentiel de rapatrier et d'investir dans les capacités de production pharmaceutique en Europe. Cela permettrait de cesser la dépendance vis-à-vis de la Chine et de l'Inde et de raccourcir la chaîne de fabrication pour la production des médicaments en investissant dans ses propres capacités de production (2).

APPLIQUER DES SANCTIONS FINANCIÈRES EN CAS DE RUPTURES

Un autre moyen de responsabiliser les firmes serait d'appliquer des sanctions financières, en prenant l'exemple de la France qui prévoit des indemnités dépendantes du chiffre d'affaires réalisé pour le médicament concerné et des manquements constatés. En effet, la disponibilité suffisante des médicaments incombe aux firmes pharmaceutiques (17).

CONCERTATION NATIONALE ET INTERNATIONALE

Une coordination, tant nationale qu'internationale, est nécessaire. En effet, une distinction doit être faite entre des ruptures localisées, requérant des solutions nationales, et les pénuries européennes. Un meilleur partage d'informations permettrait de trouver des solutions adaptées à chaque cas de figure (6). Au niveau national, une solution pérenne doit émaner d'une concertation entre les autorités compétentes (AFMPS et INAMI) et l'industrie pharmaceutique pour que les alternatives soient facilement accessibles et remboursables aux patients.

CONCLUSION

Bien que les ruptures de stock en médicaments soient parfois de courte durée, le délai exact de réapprovisionnement est rarement précisé par la firme. Cette situation rend très compliqué le travail des professionnels de la santé. En plus de l'incompréhension générée, toute interruption du traitement du patient peut

entraîner des conséquences potentiellement graves. Les causes de ces pénuries peuvent être multiples, allant de «simples» problèmes de fabrication jusqu'à un arrêt définitif de commercialisation. Comme l'indisponibilité des médicaments n'est pas cloisonnée à la Belgique mais a une portée internationale, des concertations et des échanges d'informations sont davantage organisés au niveau européen pour trouver des solutions communes. Cependant, malgré ces tentatives d'endiguer la problématique, elles semblent, actuellement, sans effet notable...

BIBLIOGRAPHIE

- EAHP - European Association of Hospital Pharmacists. EAHP 2023 Shortage Survey report: Shortages of medicines and devices in the hospital sector - prevalence, nature and impact on patient care. 2023;1-67. [cited 2023 november 16]. Available from: <https://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages/2023-shortage-survey>
- Hyde R. Europe faces worsening medicine shortages. *Lancet* 2020;**395**:481-2.
- US Food and Drug Administration (FDA). Drug shortages: root causes and potential solutions: a report by the drug shortages task force. 2019;1-124. [cited 2023 november 16]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/report-drug-shortages-root-causes-and-potential-solutions>
- AFMPS - Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Disponibilité des médicaments. 2023. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Available from: https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments
- Phuong JM, Penm J, Chaar B, et al. The impacts of medication shortages on patient outcomes: a scoping review. *PLoS One* 2019;**14**:1-17.
- Shukar S, Zahoor F, Hayat K, et al. Drug shortage: causes, impact, and mitigation strategies. *Front Pharmacol* 2021;**12**:1-18.
- Caulder CR, Mehta B, Bookstaver PB, et al. Impact of drug shortages on health system pharmacies in the Southeastern United States. *Hosp Pharm* 2015;**50**:279-86.
- De Weerd E, De Rijdt T, Simoens S, et al. Time spent by Belgian hospital pharmacists on supply disruptions and drug shortages: an exploratory study. *PLoS One* 2017;**12**:1-15.
- Claus B, Pauwels K, Baert M, et al. Drug shortages in the hospital: management, causes and budget impact. *J Pharm Belg* 2015:24-34.
- Goncette V, Crickboom V, Defourmy C, et al. Quantitative evaluation and economic impact of medicine shortages in a teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm (London)* 2021;**28** (Suppl 1):A12.1-A12.
- Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvullemin A, et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: a retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2023;**89**:1080-8.
- Centres régionaux de Pharmacovigilance de Rennes et Brest. Aplasie fébrile et syndrome de Lyell sous lomustine - Erreur médicamenteuse marquante dans le contexte de rupture de stock en Belustine. *Lettre d'Information Pharmacovigil Bretagne*. 2019:1-6. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/lettre-dinfo-des-CRPV-n4-octobre-novembre-decembre-2019.pdf>
- Moniteur belge. Arrêté royal du 4 mars 1991, fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. *Moniteur belge*. 1991;1-13. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Disponible sur: http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1991030433&table_name=loi
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Médicaments indisponibles. 2023. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/chapters/1?frag=9991142>
- Moniteur belge - Loi 20/12/2019. Loi modifiant diverses législations, en ce qui concerne les pénuries de médicaments [Internet]. 2019. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2020/02/03_1.pdf#page=9
- World Health Organization (WHO). Liste des médicaments essentiels. 2019. [cited 2023 november 16]. Available from: <https://list.essentialmeds.org/>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM annonce 4 mois stock minimal de sécurité pour 422 médicaments. 2022;2021-3. [Dernière consultation 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://emfps.fr/actualite-an-sm-et-gestion-des-stocks-securite-mitm/#:~:text=L'ANSM%20annonce%204%20mois,%E2%80%93%20perte%20de%20chance%20importante>.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pharmacien hospitalier clinicien, Mme Goncette V, Département de Pharmacie hospitalière, CHU Liège, Belgique.
Email : veronique.goncette@chuliege.be