

Les pénuries de médicaments en chiffres : recueil des données et informations

A l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la surveillance et la gestion des ruptures ou risques de rupture de stock de médicaments sont assurées par la Direction de l'inspection (DI), également en charge de contrôler la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication par les laboratoires pharmaceutiques pour assurer la qualité des produits de santé.

Gestion des ruptures de stock de médicaments à l'ANSM

En son sein, une équipe dédiée gère les déclarations de ruptures ou risques de rupture pour les médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ». Même si on estime leur nombre autour de six mille et qu'un arrêté du 27 juillet 2016¹ fixe les quatorze classes thérapeutiques contenant des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, il n'existe pas aujourd'hui de liste officielle de ces médicaments. Aux termes de cet arrêté, les laboratoires pharmaceutiques ont la responsabilité d'identifier le caractère « d'intérêt thérapeutique majeur » des spécialités qu'ils commercialisent et de déclarer annuellement auprès de

1. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.

l'ANSM les spécialités ainsi identifiées. L'ANSM peut toutefois leur demander de revenir sur cette évaluation.

L'action de l'ANSM porte sur les risques de rupture ou les ruptures de stock des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire lorsqu'un laboratoire est dans l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament, tandis qu'une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient (figure 1).

Depuis la publication du décret du 20 juillet 2016², les industriels doivent informer sans délai l'ANSM de toute situation de rupture de stock d'un médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. Cette obligation de déclaration a été précisée en 2019, dans le cadre de la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale 2020³ : il leur est maintenant demandé de déclarer tout risque de rupture le plus en amont possible, dès qu'ils en ont connaissance.

En mai 2021, l'ANSM a lancé la plateforme Trustmed, qui permet aux laboratoires pharmaceutiques de déclarer les ruptures ou les risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur et d'échanger des informations et des documents avec les équipes de l'ANSM. Parmi ces documents, l'industriel doit par exemple fournir un plan de gestion de pénuries (PGP), indiquant les mesures pouvant être mises en place pour prévenir ou pallier l'impact de

2. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

3. Loi du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

Mélanie Cachet
Directrice adjointe,
Direction de
l'inspection, ANSM

figure 1

Rupture de stock, non-approvisionnement et rupture d'approvisionnement



PRODUCTION

Impossibilité de fabriquer
ou d'exploiter un médicament
= **rupture de stock**

Matières premières, façonnage,
fabrication, conditionnement...



DISTRIBUTION

Non-approvisionnement
d'une pharmacie (ville/hôpital)

Distributeurs,
grossistes répartiteurs,
transporteurs...



APPROVISIONNEMENT

Incapacité pour une pharmacie
à dispenser un médicament à un patient
= **rupture d'approvisionnement**

Pharmacie de ville
et hospitalières

Source : ANSM.



Les pénuries de médicaments : un problème de santé publique

rupture. Trustmed permet de recueillir des informations plus complètes et de meilleure qualité que cela n'était, grâce notamment à des champs obligatoires et des champs automatiquement renseignés. De plus, elle permet une meilleure traçabilité des déclarations et de l'historique des mesures mises en œuvre.

À la réception d'une déclaration par un industriel, l'ANSM procède en premier lieu à une analyse de risque pour le patient et évalue les mesures que le laboratoire propose ou a mises en œuvre. Le cas échéant, elle peut demander des ajustements ou encore de les compléter par d'autres actions. À titre d'exemple, ces mesures peuvent inclure :

- un contingentement quantitatif : mise en place d'une distribution limitée en quantité pour permettre une répartition harmonieuse des stocks sur tout le territoire français ;
- un contingentement qualitatif : priorisation de l'utilisation du médicament pour certaines indications pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives et ce après consultation des représentants de patients et de professionnels de santé ;
- une restriction du circuit de distribution, par exemple uniquement aux pharmacies de ville ou uniquement aux pharmacies hospitalières ;
- la mise en place d'un stock de dépannage : réserve d'un stock très limité afin de répondre aux besoins urgents ;
- une importation de médicaments identiques ou similaires en provenance de l'étranger et autorisée à titre dérogatoire par l'ANSM ;
- la flexibilité réglementaire : dérogation ponctuelle à la réglementation du médicament autorisée par l'ANSM ;
- des recommandations de prise en charge des patients élaborées avec les représentants des professionnels de santé et des patients, dans les cas où il n'y a pas de stock ou pas suffisamment pour assurer la prise en charge habituelle des patients.

Entre mai 2021 et décembre 2021, 40 % des signalements de ruptures ou risques de ruptures de stock ont donné lieu à des mesures. Dans la majeure partie des cas, les notifications ne nécessitent pas d'actions

spécifiques car elles n'ont pas d'impact sur les patients (part de marché faible, rupture de courte durée). En complément, le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021⁴, entré en vigueur le 1^{er} septembre 2021, demande aux laboratoires de détenir de façon permanente un stock de sécurité équivalent à deux mois de consommation du marché national pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. L'ANSM peut décider d'augmenter ce stock de sécurité jusqu'à quatre mois ou de le diminuer pour des motifs précisés dans le décret.

Des contrôles, notamment au travers des inspections, et des sanctions sont également prévus afin de vérifier et de rappeler aux laboratoires pharmaceutiques leurs obligations de déclaration des ruptures et risques de ruptures, de détention de plans de gestion de la pénurie et de constitution d'un stock de sécurité.

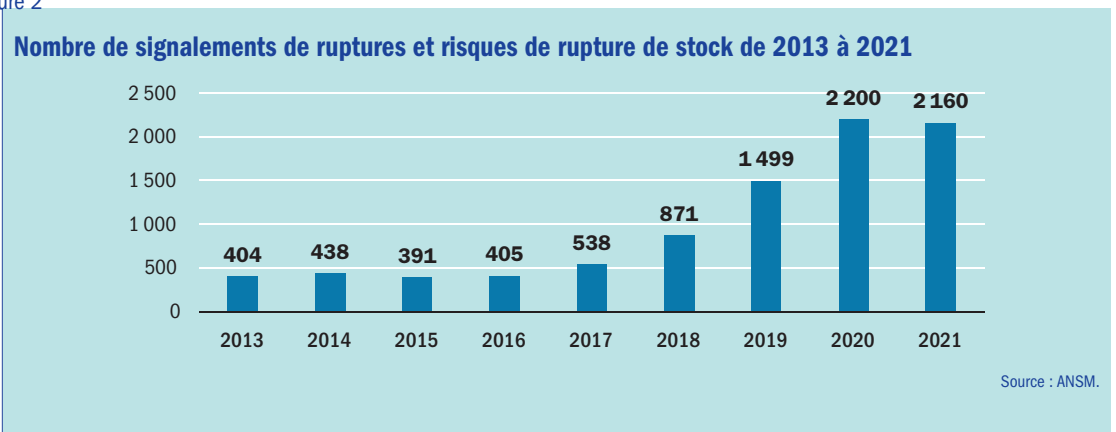
Quelques chiffres

Le nombre de déclarations de ruptures ou de risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur n'a cessé d'augmenter ces dernières années et a été multiplié par 5 entre 2016 et 2021. Les hausses significatives constatées à partir de 2019 s'expliquent essentiellement par la loi de financement de la sécurité sociale, qui a introduit l'obligation pour les industriels de signaler les risques de rupture le plus en amont possible, et par la pandémie de Covid-19, qui a accentué les pénuries de médicaments. Aujourd'hui, le nombre de signalements semble avoir atteint un plateau (figure 2), ce qui pourrait signifier que la politique d'anticipation maximale imposée par l'ANSM, ses actions de sensibilisation et de contrôle auprès des industriels avec un suivi et un accompagnement continus ont atteint un seuil.

Les risques de rupture et les ruptures de stock touchent essentiellement des médicaments commercialisés depuis longtemps, beaucoup moins les derniers médicaments mis sur le marché.

4. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

figure 2



Parmi les signalements de ruptures ou risques de ruptures, les classes thérapeutiques les plus touchées sont en 2021 le système cardiovasculaire (28 %), le système nerveux (21 %) et les anti-infectieux (14 %), alors que leurs parts de marché sont respectivement de 8 %, 33 % et 5 %. Comme on peut le voir, le nombre de déclarations pour une classe thérapeutique n'est pas corrélé à sa part de marché. De même, les anti-néoplasiques et agents immunomodulants ne représentent que 0,8 % de part de marché mais ils sont la cinquième classe thérapeutique concernée, avec 7 % des signalements (figure 3).

La part de signalements des deux premiers groupes a connu une hausse significative à partir de 2018 : en 2014, le système cardiovasculaire représentait seulement 9 % des signalements et le système nerveux 14 %. En parallèle, les signalements concernant les anti-infectieux ont augmenté moins rapidement et leur part a même diminué puisqu'elle était de 22 % en 2014 (figure 3).

Les signalements ont également évolué en fonction de leur circuit de distribution. Alors qu'en 2018 les ruptures ou risques de ruptures de stock affectaient majoritairement le circuit hospitalier, le circuit de distribution de la ville est aujourd'hui le plus impacté (figure 4).

figure 3

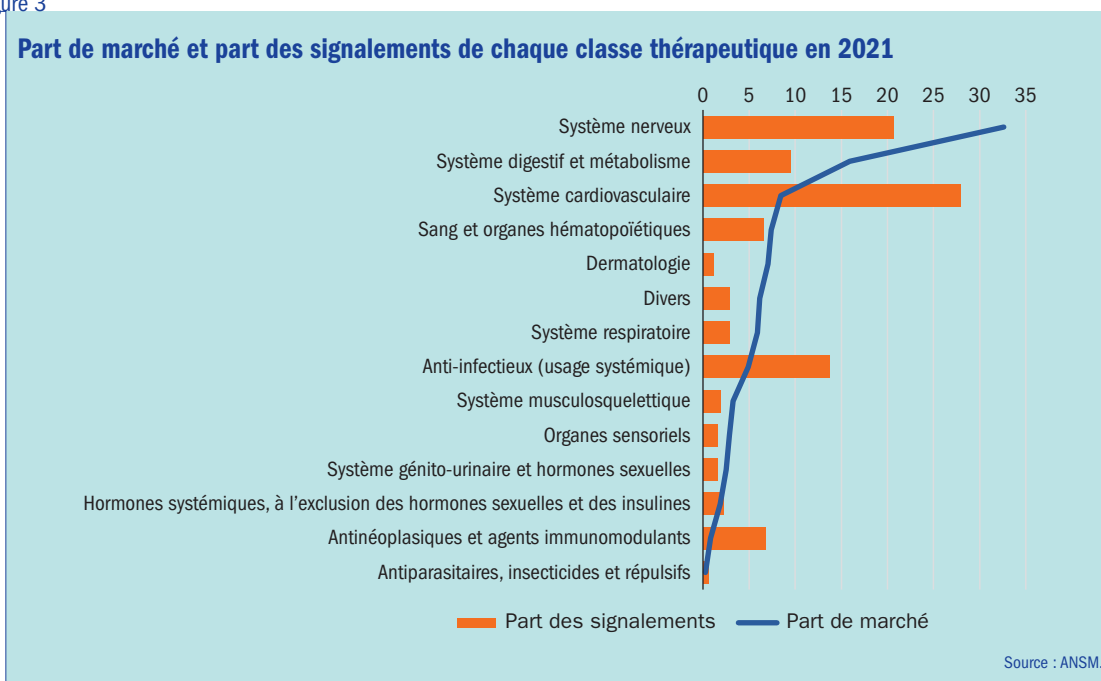
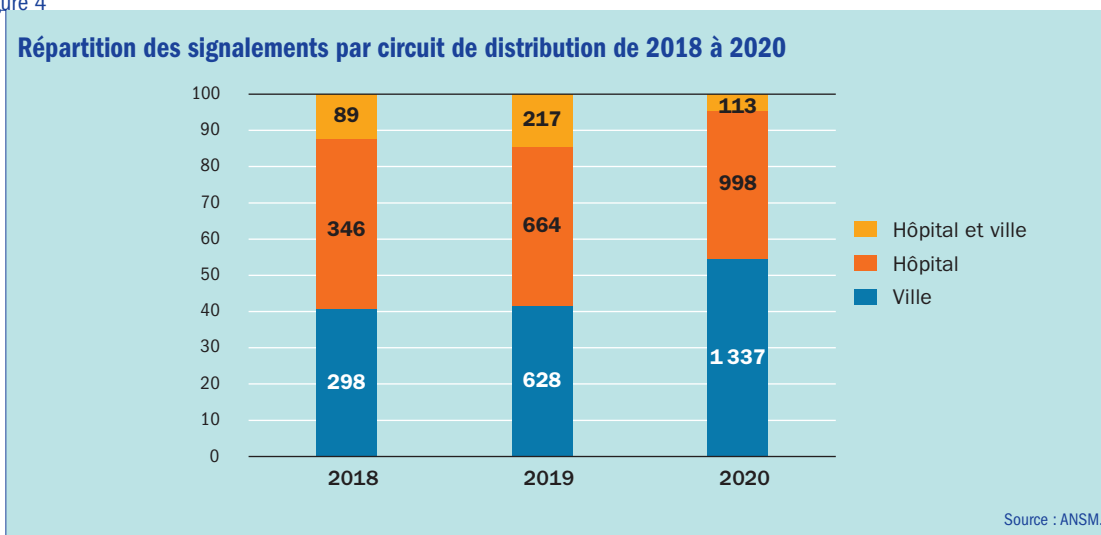


figure 4





Les pénuries de médicaments : un problème de santé publique

Entre 2019 et 2021, l'ANSM a autorisé 517 importations et 49 mises à disposition avec un nombre particulièrement important en 2020 en raison de la crise du Covid-19 (figure 5).

Quelques exemples de traitement de signalements

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, l'ANSM a joué un rôle dans la gestion de la crise notamment sur les molécules utilisées en réanimation. À partir de janvier 2020, l'ANSM a appelé à la vigilance des laboratoires pharmaceutiques quant à l'évolution de la situation et à son impact sur les approvisionnements et la continuité d'activité. Un suivi quotidien des stocks disponibles et des approvisionnements a été mis en place pour les médicaments jugés prioritaires pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19. Parmi ces médicaments, des tensions nécessitant des mesures ont été en particulier observées pour cinq molécules utilisées en réanimation (atracurium, cistracurium, midazolam, propofol, sufentanyl). Face à l'impossibilité pour les industriels d'honorer l'intégralité des commandes passées par les établissements de santé, l'État a constitué un stock régulé à partir des bilans et estimations des besoins réalisés par l'ANSM.

L'ANSM est intervenue sur les tensions d'approvisionnement pour les médicaments à base de losartan⁵, seul ou en association. Suite à l'identification d'une nouvelle impureté de type azide dans certains de ces médicaments, l'Union européenne a demandé aux titulaires d'AMM d'en évaluer la présence potentielle et a lancé une investigation. Les lots concernés sur le marché ont fait l'objet d'un rappel à titre préventif, et la distribution de ceux qui n'étaient pas encore libérés a été bloquée, ce qui a engendré une situation de rupture de stock effective sur plusieurs spécialités de losartan. En France, douze laboratoires ont été concernés. L'ANSM a mis en place une cellule de coordination interne et a travaillé avec les représentants de patients et de professionnels de santé sur la prise en charge des patients concernés.

5. Antihypertenseur.

Les recommandations aux patients, aux médecins et aux pharmaciens, comprenant notamment un tableau de correspondance entre losartan et autres sartans pour accompagner les changements de traitement, ont été publiées sur le site de l'ANSM et relayées par les parties prenantes.

Le BCG Medac a aussi été sujet à de fortes tensions en 2021. Indiqué en immunothérapie dans le traitement de cancers non invasifs de la vessie, il est revenu sur le marché dans le contexte de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Immucyst, sans alternative disponible. Les approvisionnements très limités de BCG Medac ont conduit à mettre en place un contingentement nominatif, revenant à évaluer l'urgence du traitement pour chaque patient en fonction de sa situation en coopération avec l'Association française d'urologie, et à autoriser des importations de médicaments initialement destinés à des marchés étrangers. Les approvisionnements ont progressé tout au long de l'année, ce qui a permis de lever le contingentement en février 2022.

Un objectif : prévenir les pénuries de médicaments

Les causes de ruptures de stock sont variées et détaillées dans la figure 6.

Outre ses missions dans la gestion des déclarations de ruptures ou de risques de rupture, l'ANSM a pour ambition de travailler plus en profondeur sur la prévention des pénuries, notamment à travers :

- le contrôle de l'application du décret n° 2021-349 relatif au stock de sécurité destiné au marché national ;
- l'analyse des plans de gestion de pénuries élaborés par les industriels pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur afin d'évaluer les risques de rupture de stock et prévoir des mesures préventives ou palliatives en cas de rupture ;
- des sanctions en cas de non-application de la législation ;
- des efforts de transparence et de sensibilisation des parties prenantes avec lesquelles elle échange régulièrement : l'ANSM tient d'ores et déjà à jour la page de son site Internet « Disponibilités des produits de santé »,

figure 5

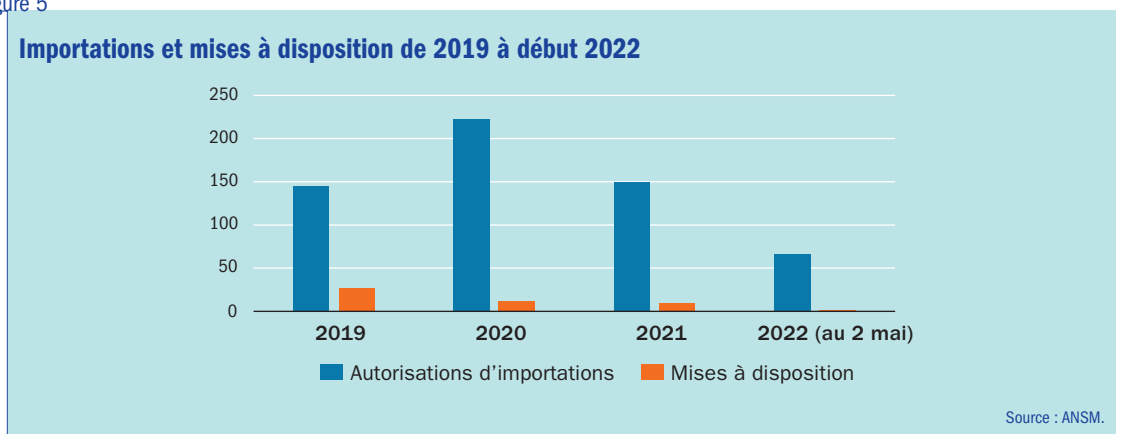
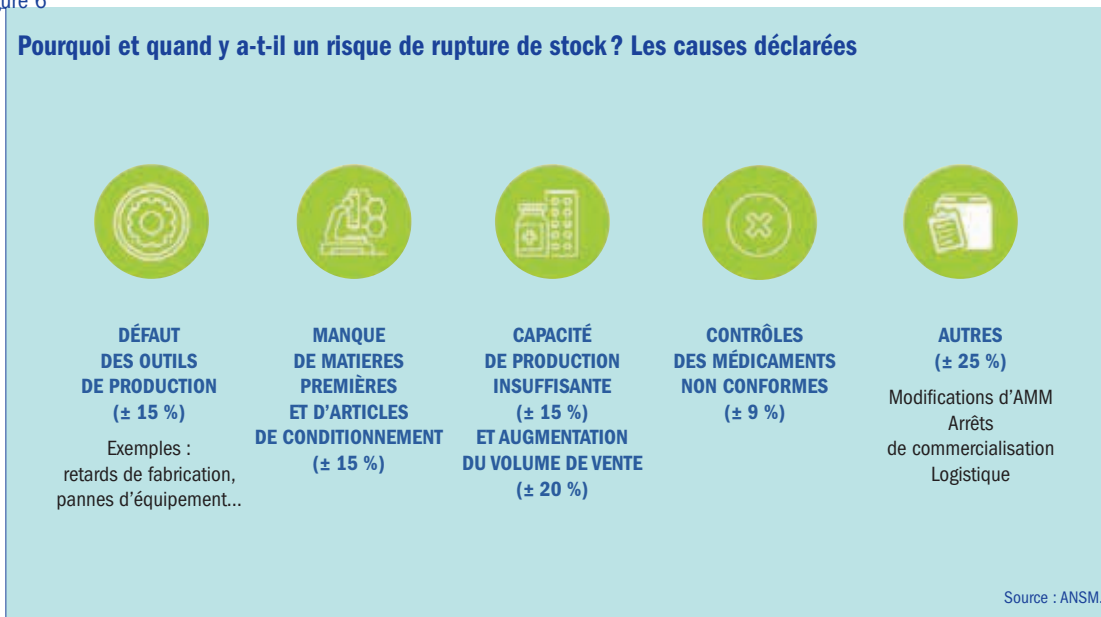


figure 6



et a notamment publié les listes des déclarations de ruptures et risques de rupture reçues en 2019 et 2020, ainsi que la liste des 422 médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur dont le stock minimal de sécurité doit être de quatre mois ;

- la perspective d'améliorer et de renforcer l'exploitation des données transmises annuellement par les industriels qui recensent pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur les différents sites industriels impliqués à chaque étape de fabrication, du principe actif au produit fini et à son conditionnement, afin de mieux identifier la vulnérabilité des chaînes de production.

L'ANSM est également très impliquée dans les travaux au niveau européen portant sur les vulnérabilités des chaînes d'approvisionnement et la prévention des pénuries de médicaments. Le règlement renforçant le rôle de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et leur gestion⁶ a institué de nouveaux groupes de travail. Parmi ces derniers, l'ANSM siège au groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments et leur innocuité (*Medicines Shortages Steering Group*, MSSG). Mis en place en mars 2022, ce groupe coordonne les actions urgentes mises en œuvre dans l'Union européenne concernant l'approvisionnement en médicaments en cas d'événements majeurs ou d'urgences de santé publique. Pour ce faire, il travaille en collaboration avec le *SPOC Working Party*, groupe d'experts mis en place dès 2019, auquel l'ANSM participe également.

6. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux.

En parallèle, une action conjointe portant sur la disponibilité des médicaments a été lancée entre plusieurs États membres de l'Union européenne sous l'égide de la Commission européenne et de l'Agence exécutive européenne pour la santé et le numérique (HaDEA). Cette initiative s'inscrit dans le cadre du programme EU4Health 2021. Les vingt-deux États-membres participants travailleront sur les problématiques suivantes, une fois cette action conjointe officiellement validée :

- recensement des causes de pénuries et identification de procédures permettant de les détecter en amont ;
- partage des bonnes pratiques de signalement et gestion des pénuries : collecte des procédures nationales et développement d'un protocole commun à tous les pays, élaboration d'une liste de médicaments critiques ;
- renforcement et développement des outils de suivi et de signalement des pénuries : harmonisation des méthodologies et plateformes nationales, participation à l'élaboration de la plateforme prévue par le règlement européen ;
- mise en place de stratégies de prévention des risques de pénuries.

Au niveau national, différents travaux ont été engagés par la Cour des comptes et l'IGAS (Inspection générale des affaires sociales), avec l'objectif en particulier de définir une méthodologie permettant d'identifier les médicaments indispensables les plus vulnérables. Cette méthodologie s'appuie sur la criticité thérapeutique du médicament d'une part, et pour les plus critiques sur les vulnérabilités dans les chaînes de production d'autre part. L'objectif est de mettre en place avec les industriels des mesures de réduction des risques ciblées destinées à sécuriser les approvisionnements des médicaments les plus critiques.