

Pénuries de médicaments : l'inquiétant révélateur de firmes pharmaceutiques ayant perdu de vue leur responsabilité sociale

Depuis de nombreuses années, la revue *Prescrire* dénonce les pénuries de médicaments. Regards et analyse d'un organisme au cœur du problème...

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Pierre Chirac
Vice-président de la revue *Prescrire*

Beaucoup de maladies sont aujourd'hui correctement voire bien maîtrisées par des médicaments. Et beaucoup de patients sont amenés à prendre régulièrement des médicaments, parfois de manière impérative. Encore faut-il que leurs médicaments soient disponibles!

Pénuries de médicaments : un phénomène ancien, qui s'aggrave

Les pénuries de médicaments essentiels sont devenues une préoccupation importante des patients et des soignants dans le monde entier. Ces pénuries ne sont pas récentes, mais elles se sont beaucoup aggravées et multipliées au cours des dernières années.

Une tendance pernicieuse observée depuis longtemps

Prescrire a publié près de cent textes sur les pénuries de médicaments, le premier en 1999, au sujet de la fin d'une pénurie de vaccin Pentacoq datant de 1998 [50]. Dès 2001, il y a plus de vingt ans, nous soulignons la multiplication des pénuries, le manque d'information des firmes sur ces pénuries, et la passivité des autorités de santé pour proposer des alternatives et aider les patients et les soignants [56]. *Prescrire* écrivait déjà : « L'impression générale est que certaines firmes ne se soucient plus de l'approvisionnement régulier en spécialités » ; « Les patients ne doivent pas subir les conséquences des restructurations industrielles, des stratégies commerciales, des attermoissements sur des questions de rentabilité, voire de la pénurie organisée pour promouvoir des « nouveautés plus chères » » ; « Les autorités françaises chargées du médicament et de la santé publique, l'Afssaps

[nom de l'agence française du médicament de l'époque, aujourd'hui ANSM] et la DGS [Direction générale de la santé], notamment, ne paraissent pas se préoccuper sérieusement des ruptures de stock » [56]. La situation n'a fait que s'aggraver au cours des vingt années suivantes, au point de provoquer enfin des réactions de la part des autorités française et européenne (lire plus loin).

Une situation qui s'aggrave

Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine et à l'hôpital. L'agence française du médicament (ANSM) a ainsi relevé en 2017 plus de cinq cents cas de médicaments considérés comme « d'intérêt thérapeutique majeur » pour lesquels elle constate des « tensions d'approvisionnement », voire des ruptures de stock [40].

Des pénuries durables de plusieurs vaccins ont obligé à plusieurs reprises la Commission technique des vaccinations (CTV) de la Haute Autorité de santé (HAS) à revoir les protocoles de vaccination, qui devraient pourtant être une procédure entièrement guidée par des considérations scientifiques et de santé publique [46]!

Des conséquences délétères pour les patients

Les pénuries de médicaments essentiels entraînent des risques pour les patients et représentent une dégradation du droit d'accès à des soins de qualité.

Des pertes de chance pour les patients

Des patients sont moins bien soignés, voire mis en danger, quand des médicaments néces-



saïres à leur traitement ne sont pas disponibles et n'ont pas d'alternative, ou doivent être remplacés par des médicaments moins appropriés, ou à risque d'erreur (par exemple quand le médicament importé ne correspond pas tout à fait au médicament habituel) [53, 57].

En France, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a pris l'initiative de conduire une étude prospective (Crupt) pour évaluer l'iatrogénie induite par les pénuries, et il a demandé aux soignants de notifier les effets indésirables observés [47, 49].

Droit aux soins bafoué et maltraitance des patients

La dégradation de la qualité des soins dont les firmes sont responsables du fait des pénuries de médicaments se double d'un préjudice moral pour les patients, comme l'a souligné en 2018 la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDDH) [10, 48]. La CNCDDH constate que l'ANSM a dénoncé en 2015 la production en flux tendu dans les firmes, mais sans effet semble-t-il. La CNCDDH remarque que la situation s'est aggravée considérablement, malgré les risques pour les patients et en dépit des dispositions législatives. La CNCDDH classe les pénuries de médicaments au rang des maltraitements des patients au sein des structures de soins [10, 48].

Pertes de temps coûteuses pour les soignants

Médecins et pharmaciens sont fortement perturbés dans leur exercice professionnel par les pénuries de médicaments. Les médecins doivent s'assurer que les médicaments prescrits sont disponibles, ou chercher d'autres options. Et les équipes pharmaceutiques perdent un temps considérable chaque semaine à gérer les conséquences des ruptures de stock de médicaments.

Fin 2019, le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE), organisme qui représente à Bruxelles syndicats et ordres professionnels, a recueilli dans vingt-quatre pays le point de vue de pharmaciens d'officine sur l'impact des pénuries de médicaments en Europe dans les douze mois précédents [22, 54]. Cette enquête montre, dans la plupart des pays européens, une fréquence élevée des pénuries, en croissance continue, avec un impact fâcheux sur les patients et la pratique quotidienne des pharmaciens, et un manque d'information, d'outils et de moyens légaux pour fournir des solutions aux patients [22, 54]. Presque tous les groupes thérapeutiques étaient concernés, dans la

plupart des pays. Les pénuries ont touché plus de cent médicaments dans vingt et un des vingt-quatre pays, plus de quatre cents médicaments dans cinq pays [22, 54].

Dans cette enquête, les pharmaciens estiment à six heures et demie par semaine en moyenne le temps consacré par chaque équipe officinale pour gérer les conséquences des pénuries médicamenteuses [22, 54].

Un problème de santé publique mondial

La multiplication des pénuries de médicaments essentiels résulte principalement de choix et priorités des firmes pharmaceutiques, ce qui met en évidence des faiblesses stratégiques des États, comme on a pu le voir pendant la première vague de la pandémie de Covid-19.

Le modèle d'affaires des firmes en cause

Quelles sont les causes de ces ruptures de stock? Selon l'ANSM, « *les difficultés d'approvisionnement ont des origines multifactorielles : complications survenues lors de la fabrication des matières premières ou des produits finis, défauts de qualité sur les médicaments, capacité de production insuffisante, morcellement des étapes de fabrication, etc.* » [1].

L'aggravation de la situation est liée au fait que de moins en moins d'usines dans le monde produisent pour une demande mondiale de plus en plus importante, et que certaines matières premières pharmaceutiques sont produites dans une seule usine au monde, souvent en Inde ou en Chine [57].

Existe-t-il un impératif scientifique ou technique qui voudrait qu'une seule usine au monde soit capable de produire ces matières premières? Non, il s'agit seulement de motifs économiques, les firmes pharmaceutiques préférant rogner sur les coûts de production et notamment acheter leurs matières premières en Asie, comme les firmes d'autres secteurs industriels [39].

Insécurité sanitaire et dépendance stratégique

La pandémie de Covid-19 a montré la grande insécurité sanitaire et stratégique créée par une dépendance à un nombre réduit d'usines situées hors de l'Europe, et l'inadaptation du modèle économique des firmes et du mode de régulation des autorités publiques pour protéger la population. Peut-être cette crise aura-t-elle pour conséquence de rappeler aux pouvoirs publics et aux firmes pharmaceutiques leurs obligations de base en matière de sécurité sanitaire?

Il faut que les pouvoirs publics français et européens prennent des mesures fortes pour

contraindre les firmes à assurer en permanence la disponibilité des médicaments essentiels. Beaucoup de choses ont été faites, mais souvent de manière lente et tardive au vu de l'aggravation du problème depuis plus de vingt ans.

En France, des réponses politiques et juridiques croissantes

Au fil des années, la lutte contre les pénuries de médicaments a suscité diverses initiatives de la part des autorités françaises, avec une efficacité encore peu visible, reflet du rapport de force entre firmes et autorités sanitaires.

Succession de mesures

La réponse des autorités françaises a été graduée, au fur et à mesure que les pénuries se multipliaient : obligation pour les firmes d'informer les autorités en amont, obligation d'avoir un plan de gestion des pénuries, obligation de détenir un stock d'avance, sanctions en cas de non-respect des obligations. En voici un résumé non exhaustif.

- En France, depuis la loi de santé publique de 2004, et des ajouts apportés par deux lois de 2007, les firmes doivent prévenir six mois à l'avance de leurs arrêts de commercialisation ou risques de ruptures de stock [45].

- En 2011, la loi dite de sécurité du médicament a notamment prévu que les firmes informent plus longtemps en avance (un an) des ruptures de stock prévisibles et que les grossistes-répartiteurs précisent les volumes de médicaments qu'ils entendaient exporter¹.

- En 2016, la loi dite de modernisation du système de santé a renforcé ces obligations, en prévoyant la mise en place par les firmes de « plans de gestion des pénuries » : « *Ces plans de gestion des pénuries peuvent notamment prévoir la constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique, d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique, d'autres sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques, ainsi que, le cas échéant, l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité pharmaceutique en défaut* »^{2,3}.

1. Articles 45 et 46 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Journal officiel* du 30 décembre 2012.

2. Article 151 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. *Journal officiel* du 27 janvier 2016.

3. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. *Journal officiel* du 22 juillet 2016.

- Une étape supplémentaire a été franchie avec l'obligation faite aux firmes de constituer des stocks d'avance pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Introduite par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, l'obligation de deux mois de stock (sauf exceptions) a été portée à quatre mois par l'ANSM pour certains médicaments [2].

- Enfin, des sanctions sont prévues quand les firmes ne respectent pas leurs obligations, et plusieurs firmes ont été sanctionnées. Reste à savoir si le montant des sanctions s'avérera suffisamment dissuasif pour les firmes [51].

Europe : une réaction forte à construire

Dans le domaine du médicament en général et des pénuries en particulier, le niveau le plus déterminant est celui de l'Union européenne : législation européenne, Commission européenne et Agence européenne du médicament (EMA).

Une obligation légale de base non respectée

La directive européenne 2001/83 CE du 6 novembre 2001 « *instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* », régulièrement amendée jusqu'en 2019, édicte en son article 81 : « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné* »⁴. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) entraîne comme obligation pour son titulaire d'approvisionner le marché, de manière appropriée (en quantité suffisante) et continue (sans rupture ni pénurie).

Force est de constater que cette obligation n'est pas respectée, et ce de moins en moins, en France et dans l'Union européenne.

EMA : pas toujours bien inspirée, mais au pouvoir étendu

Pour limiter les pénuries de médicaments liées à des problèmes de qualité de fabrication, l'Agence européenne du médicament a proposé en 2018 d'assouplir le respect des bonnes pratiques de fabrication... une idée

4. Article 81 de la directive 2001/83 CE du Parlement européen et du Conseil européen du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel de l'Union européenne* du 26 juillet 2019.

néfaste combattue notamment par *Prescrire* [52].

Suite aux pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux observées pendant les premiers mois de la pandémie de Covid-19, l'Union européenne a donné à l'EMA un rôle renforcé dans la prévention et la gestion des pénuries de produits de santé « critiques » pendant les crises sanitaires [55].

Stratégie pharmaceutique européenne : une occasion à saisir

La stratégie pharmaceutique européenne adoptée par la Commission européenne en novembre 2020 repose sur quatre piliers, comprenant des actions législatives et non législatives, dont l'un est de « *renforcer les mécanismes de préparation et de réaction aux crises, disposer de chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres et remédier aux pénuries de médicaments* » [9]. La Commission européenne a par ailleurs publié en décembre 2021 un rapport sur les pénuries [19].

Dans un document conjoint, plusieurs organisations européennes et nationales – dont France Assos Santé, *Prescrire*, La Ligue contre le cancer, Aides et TRT-5 – ont demandé que la révision en cours de la législation pharmaceutique européenne soit l'occasion d'inscrire la prévention des pénuries parmi les priorités de la politique européenne du médicament, en faisant des propositions concrètes d'amélioration [17].

Espérons que l'Europe se dote d'une politique ambitieuse et efficace qui n'hésite pas à renforcer les obligations (assorties de sanctions) des firmes en termes d'approvisionnement en médicaments essentiels.

Des firmes à rappeler à leur responsabilité sociale

La valeur sociale des firmes pharmaceutiques est maximale pour la société et les patients :

- si leur activité est orientée vers les besoins de santé les plus importants en termes de santé publique;

- si les nouveaux médicaments représentent des progrès cliniques tangibles pour les patients;

- si ces médicaments sont solidement évalués avant et après l'autorisation de mise sur le marché;

- si le prix des nouveaux médicaments utiles en permet l'accès à ceux qui en ont besoin;

- si l'évolution des dépenses pharmaceutiques ne se fait pas au détriment des comptes sociaux et d'autres dépenses également utiles à

la santé des personnes (prévention, diagnostic, hôpital, social, alimentation, logement, etc.) ;

- et si, condition fondamentale, les médicaments sont fabriqués avec la quantité et la qualité requises, et disponibles en continu dans les pharmacies à l'hôpital et en ville.

Depuis les années 2000, on observe une dégradation de la valeur sociale des firmes pharmaceutiques :

- dans le domaine de la recherche et développement, car la financiarisation des firmes les pousse à demander des prix de plus en plus exorbitants pour des médicaments (par ailleurs mal évalués) visant des marchés très limités (niches) et reflétant mal l'ensemble des besoins;

- et dans le domaine de la production, où les ruptures de stock se multiplient, y compris pour des médicaments et vaccins essentiels pour les patients.

Firmes pharmaceutiques et États doivent revoir leurs responsabilités respectives au service de l'intérêt général, quand le « laisser-faire » n'est manifestement pas une option viable pour les patients et ceux qui les soignent. ♦