



Lutter contre les pénuries mondiales de médicaments, et agir pour la sécurité et l'accessibilité des médicaments pédiatriques

Rapport du Secrétariat

1. Le Conseil exécutif, à sa cent trente-huitième session, a examiné une version antérieure du présent rapport¹ et un projet de résolution.² Le Conseil a pris note du rapport et est convenu que de nouvelles consultations auraient lieu sur le projet de résolution pendant la période intersessions afin de mettre la touche finale au projet qui serait présenté à la Soixante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé.
2. Ces dernières années, des pénuries et ruptures de stocks de médicaments essentiels ont été rapportées de plus en plus fréquemment. Le problème est devenu mondial, et l'on a constaté des ruptures dans les approvisionnements en antibiotiques, en anesthésiques et en médicaments de chimiothérapie, parmi de nombreux autres. Le phénomène est décrit dans les pays à revenu élevé, intermédiaire ou faible et est lié à des problèmes de fabrication, ainsi qu'à des difficultés relatives à la chaîne d'approvisionnement et au financement des soins.
3. Ces pénuries de médicaments essentiels ont été signalées dans la plupart des régions du monde. La majeure partie d'entre elles concernent des médicaments qui sont anciens, se trouvent dans le domaine public ou sont difficiles à formuler, dont la durée de conservation est précisément définie et qui sont fabriqués par un petit nombre de laboratoires (voire par un seul laboratoire).³ Le risque est particulièrement grand pour les produits stériles injectables. Les raisons des pénuries ont fait l'objet de nombreuses études, réalisées dans plusieurs pays, et sont notamment les suivantes : un nombre limité de fabricants pour le produit fini ou le principe pharmaceutique actif ; une faible visibilité de la demande ; des pratiques de réduction des prix dans les achats excessivement agressives ; la fragmentation et le faible volume des marchés ; et les décisions commerciales. Ainsi, les dépenses liées au respect des exigences réglementaires pour un produit générique dans de multiples pays peuvent être prohibitives, et conduire les fabricants à décider de cesser la production.

¹ Document EB138/41.

² Voir les procès-verbaux de la cent trente-huitième session du Conseil exécutif, onzième et douzième séances, section 2 (document EB138/2016/REC/2).

³ Gehrett BK. A prescription for drug shortages. *Journal of the American Medical Association*, 2012;307:153-154. doi:10.1001/jama.2011.2000.

4. Lorsque les difficultés liées aux marchés sont associées aux insuffisances des systèmes d'approvisionnement, les interruptions de fabrication sont exacerbées. C'est principalement le cas lorsque les données issues des chaînes d'approvisionnement venant justifier la demande réelle ne sont pas immédiatement disponibles et sont de qualité médiocre ; les pratiques de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement sont inadéquates, le problème étant accentué par les contrats résultant d'appels d'offres qui ne sont pas toujours conclus au moment opportun, ne définissent pas suffisamment les normes de qualité et visent à obtenir les prix les plus bas. Le refus ou l'incapacité des fabricants à répondre à la demande dans de telles conditions peut contribuer aux pénuries. Par exemple, il y a une pénurie chronique de benzathine pénicilline depuis plusieurs années. Bien que cet antibiotique ne soit recommandé que pour un nombre limité d'indications, parmi celles-ci figurent la syphilis congénitale et la cardiopathie rhumatismale dont le traitement repose sur ce médicament. Dans ce cas, les principaux problèmes tiennent au nombre limité de fabricants capables de produire régulièrement aux niveaux de qualité requis, à une très faible prévisibilité de la demande et à un prix relativement faible.¹

5. Il y a aussi des pénuries de médicaments pédiatriques. De nombreuses autorités de réglementation ont peu de moyens de mettre en place la réglementation voulue pour garantir des produits pédiatriques de qualité, les essais cliniques ne sont pas toujours menés dans des populations d'enfants et les moyens de diagnostiquer les maladies rares chez l'enfant ne sont pas toujours disponibles. On peut citer comme exemple les maladies endocriniennes de l'enfant, qui peuvent être traitées très efficacement – lorsqu'elles sont diagnostiquées – avec un petit groupe de médicaments essentiels qui sont pour la plupart dans le domaine public, mais qui semblent manquer au niveau mondial.

CONSÉQUENCES DES PÉNURIES

6. Les pénuries ont plusieurs conséquences négatives, dont l'impossibilité de respecter les prescriptions et de délivrer des médicaments indispensables, ainsi qu'une mauvaise qualité des prescriptions et une mauvaise utilisation des médicaments. Tout ceci a des incidences néfastes en termes de santé qui ont été documentées, par exemple le décès d'enfants à cause du manque de traitements des cancers et de l'usage inapproprié d'antibiotiques lorsque les schémas thérapeutiques de première intention ne sont pas disponibles. L'usage inapproprié de schémas thérapeutiques de deuxième ou de troisième intention peut contribuer à la pharmacorésistance et limiter les possibilités thérapeutiques. En outre, ces schémas thérapeutiques coûtent souvent plus cher. On ne connaît pas la charge que représentent au niveau mondial les traitements insuffisants et l'impossibilité de traiter, mais le problème des pénuries, qui prennent de l'ampleur, associé à la mauvaise utilisation des médicaments, deviendra de plus en plus difficile à résoudre. On a signalé, dans des cas de pénurie, que des produits médicaux de qualité inférieure/faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits entraînent dans la chaîne d'approvisionnement, mettant en péril la santé des patients.

7. Les pénuries liées à la chaîne d'approvisionnement ont des causes différentes dans les pays à revenu élevé, dans ceux à revenu intermédiaire ou dans ceux à revenu faible, mais les systèmes de paiement des produits peuvent poser problème dans toutes les situations. Les modifications des structures de paiement ou les systèmes qui incitent de façon perverse à utiliser des produits onéreux peuvent aussi entraîner des pénuries de traitements alternatifs bon marché. Les procédures d'appel d'offres rigides, longues ou inadéquates peuvent aggraver ce problème et, bien qu'il existe des

¹ Wyber R, Taubert K, Marko S, Kaplan EL. Benzathine penicillin G for the management of RHD : concerns about quality and access, and opportunities for intervention and improvement. *Global Heart*, 2013; 8:227-234 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2013.08.011> (consulté le 2 mars 2016).

stratégies pour limiter le risque lié aux pénuries et/ou ruptures d'approvisionnement dans le cadre d'offres uniques (par exemple l'application de sanctions en cas de non-approvisionnement), il faut entreprendre des recherches pour déterminer si ces mesures ont permis de réduire les pénuries dans différents contextes.

APPROCHES ADOPTÉES PAR LES PAYS POUR LIMITER LES PÉNURIES

8. Plusieurs stratégies ont été tentées pour pallier les pénuries ou les réduire. Il existe plusieurs systèmes de notification dans le cadre de programmes spécialisés ou au niveau national – en particulier dans les pays à revenu élevé. Dans les États Membres de l'Union européenne, par exemple, les fabricants sont tenus d'informer à l'avance les autorités sanitaires des pénuries prévues. L'association de systèmes de notification ainsi que de dispositifs systématiques de réglementation et de financement et remboursement peut être utile au niveau des systèmes de santé. Il conviendrait de compléter ces systèmes par des efforts visant à garantir que les médicaments sont utilisés conformément aux lignes directrices thérapeutiques. En particulier, il est important de veiller à ce que des produits de substitution inadaptés ne soient pas utilisés simplement parce que l'approvisionnement est plus aisé ou commercialement plus attrayant. On ne sait pas encore précisément s'il est préférable que la notification soit obligatoire ou bien volontaire, ni qui doit en être chargé ; et il est encore plus difficile de déterminer si ces processus peuvent être appliqués dans les pays où les systèmes de réglementation et d'information sont fragiles.

9. Il existe d'autres manières de gérer les pénuries aiguës, de prévenir les pénuries à venir et d'atténuer leur impact sur la prise en charge des patients, comme l'utilisation de systèmes d'information en ligne pour faciliter la communication directe aux autorités sanitaires d'informations sur les pénuries, la coordination entre les fabricants et, dans certaines situations, telles que les situations d'urgence, l'application de procédures exceptionnelles pour l'octroi d'autorisations de mise sur le marché. Certains pays ont également encouragé des initiatives en vue de faciliter la production et l'homologation de versions génériques des médicaments dont il y avait pénurie.

10. On pourrait étudier les divers mécanismes permettant de réunir et de partager les notifications concernant les médicaments pour lesquels il existe un risque de pénurie. L'approvisionnement en produits pharmaceutiques est une affaire multinationale. Par conséquent, un système de suivi mondial est nécessaire, afin de favoriser la détection précoce des pénuries et d'encourager les pays, la communauté internationale et les autres parties concernées à coopérer à une intervention collective rapide.

11. Pour réduire les pénuries, on peut aussi intervenir sur les prix. En Australie, les fabricants peuvent demander un prix plus élevé pour les produits dont le marché est limité.¹ Aux États-Unis d'Amérique, où les prix des produits utilisés en oncologie ont baissé après l'adoption du Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act de 2003, on a suggéré que fixer des prix planchers pour certains produits afin d'encourager le suivi de l'approvisionnement améliorerait l'approvisionnement en produits utilisés en oncologie.

12. Il est important de mettre au point des stratégies proactives définissant les mesures à prendre pour déterminer et maintenir l'approvisionnement en médicaments essentiels aux soins de santé et dont il risque d'y avoir pénurie. L'approche généralement adoptée sur le marché consistant à

¹ Voir *The Pharmaceuticals Benefit Scheme*, Ministère australien de la santé : <http://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/pbs-items/fact-sheet-requesting-a-change-to-an-existing-price> (consulté le 2 mars 2016).

encourager les fabricants de génériques à produire les médicaments nécessaires a fait énormément baisser les prix et donc rendu les médicaments plus abordables. Cependant, si les prix sont trop bas, les fabricants pourraient se retirer du marché et d'autres produits plus récents et plus chers viendraient alors prendre la place de produits vitaux, mais moins chers. Limiter la concurrence peut aussi entraîner des problèmes d'approvisionnement en médicaments essentiels, y compris des pénuries.

NOUVELLES STRATÉGIES POUR ATTÉNUER LES RISQUES DE PÉNURIE

13. Au niveau mondial, on pourrait recenser un ensemble de médicaments essentiels pour lesquels des pénuries ont été signalées ou risquent de se produire et on pourrait envisager d'établir un accord international afin d'assurer la continuité de la fabrication et de l'approvisionnement. Par exemple, sans méthotrexate, le traitement de nombreuses pathologies cancéreuses et immunologiques est sérieusement compromis, pourtant des pénuries de ce produit ont plusieurs fois été signalées. Un accord international général devrait permettre de répondre aux questions suivantes : quel est le problème essentiel ? Quelles incitations seraient pertinentes pour créer et maintenir la stabilité sur le marché mondial ? Serait-il possible de prendre un engagement afin de faire des achats à l'avance pour plusieurs années ? Un prix plancher convenu au niveau mondial et commercialement intéressant aiderait-il à maintenir un médicament donné sur le marché ? Comment ce prix serait-il fixé ?

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

14. À la suite de l'adoption par l'Assemblée de la Santé, en 2007, de la résolution WHA60.20 sur l'amélioration des médicaments destinés aux enfants, le Secrétariat a créé un programme de travail sur ce thème. Celui-ci a permis l'établissement de la liste modèle OMS des médicaments essentiels destinés aux enfants (actualisée pour la dernière fois en avril 2015), la définition de normes mondiales relatives aux formulations pédiatriques, le recensement des essais cliniques chez l'enfant par le biais du Système OMS d'enregistrement international des essais cliniques, la publication d'informations sur les prix de certains médicaments pédiatriques et le recensement des produits manquants, tels que les associations à doses fixes contenant la dose d'antituberculeux appropriée pour l'enfant.

15. L'OMS et ses partenaires ont réussi à pallier la pénurie de traitements antituberculeux pédiatriques. Après une modification des directives thérapeutiques en 2010, l'industrie pharmaceutique hésitait à investir dans la mise au point de nouveaux médicaments pour traiter les enfants atteints de tuberculose, arguant que le coût de nouveaux essais en vue de l'homologation et le fait que le marché soit trop petit et mal compris constituaient des obstacles à l'investissement. Le projet STEP TB d'UNITAID a permis d'investir dans des essais pour réduire le risque et de collaborer avec des fabricants en vue de l'homologation des produits. Il a également permis de collaborer avec les pays où la charge de la tuberculose est forte et avec les principaux acheteurs afin d'améliorer les capacités de quantifier la demande et les besoins réels.

16. Les pénuries de chaque produit (ou groupe de produits similaires) n'ont pas toutes les mêmes causes et il faudra donc mettre en œuvre des interventions spécifiques et ciblées pour y remédier. D'autres produits pédiatriques figurent également sur les appels à manifestation d'intérêt publiés par le Programme de préqualification de l'OMS pour le VIH/sida, dont des produits contre les hépatites B et C et le paludisme, et les interventions se poursuivent afin de garantir leur disponibilité, de la fabrication à l'approvisionnement au niveau national.

17. Le Réseau des autorités de réglementation des médicaments pédiatriques a été créé pour promouvoir la collaboration entre les différentes autorités pour la réglementation des médicaments

pédiatriques. Certains pays à revenu élevé disposent d'une législation sur les médicaments pédiatriques afin d'optimiser et de promouvoir la mise au point de produits appropriés, mais ce n'est généralement pas le cas dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il sera intéressant de développer encore le Réseau et d'apporter davantage de soutien aux pays afin qu'ils se dotent de moyens suffisants pour réglementer correctement les médicaments pédiatriques et encourager la recherche-développement dans ce domaine.

18. Les médicaments pédiatriques sont généralement plus chers que leurs équivalents pour adultes. Cette différence de prix tient parfois au fait que les coûts de mise au point d'une forme galénique pour enfants sont plus élevés et qu'il faut mener des essais cliniques supplémentaires. La faiblesse des volumes peut aussi être une explication. Une meilleure compréhension des coûts de recherche-développement permettrait d'instaurer un dialogue constructif sur la manière de fixer des prix justes et abordables pour les médicaments pédiatriques.

19. Il est particulièrement important de comprendre les coûts de la recherche-développement des médicaments contre les maladies rares et génétiques chez l'enfant (classées comme maladies orphelines et rares). On dispose maintenant de nouveaux produits efficaces pour traiter de nombreux troubles génétiques, mais ils sont en général extrêmement chers. En outre, il existe une certaine confusion entre les maladies réellement orphelines ou rares, sur la base de la charge mondiale de morbidité, et celles qui ont été définies comme orphelines afin que les autorités de réglementation puissent offrir aux fabricants des incitations pour favoriser la mise au point et la production de certains médicaments. On constate que ces incitations sont maintenant exploitées, ce qui fait augmenter les prix et crée des problèmes d'accès. Si un pays choisit de mettre à disposition ces produits dans le cadre des régimes d'assurance-maladie, l'impact sur les budgets pharmaceutiques peut être non négligeable.

20. Dans l'ensemble, il peut être nécessaire de gérer plus activement la demande pour de nombreux médicaments. On dispose de données limitées pour orienter les décisions en matière de fabrication et d'achat de médicaments servant à traiter de nombreuses maladies chez l'enfant. Parallèlement, les personnels soignants tentent de prodiguer des soins efficaces en utilisant des préparations extemporanées qui peuvent offrir une solution à court terme, mais qui peuvent aussi présenter des risques en raison d'une production de mauvaise qualité ou d'ingrédients mal tolérés par les enfants. Il se peut également que les personnels soignants aient des attentes et une confiance limitées en ce qui concerne la disponibilité et l'intérêt des médicaments pédiatriques et qu'il n'en favorisent donc pas l'utilisation.

VERS UNE APPROCHE SYSTÉMIQUE POTENTIELLE AFIN DE PRÉVENIR ET DE GÉRER LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS ESSENTIELS

21. Une consultation technique sur la prévention et la gestion des pénuries mondiales de médicaments a eu lieu à Genève les 8 et 9 décembre 2015. Lors de celle-ci, il a été reconnu que les pénuries et ruptures de stocks de médicaments et de technologies sont un sujet de préoccupation pour tous les pays et qu'il est nécessaire d'agir de manière coordonnée au niveau mondial pour concevoir des approches visant à prévenir et gérer les pénuries.

22. Plusieurs options ont été définies concernant les mesures susceptibles d'atténuer les pénuries, en général et concernant spécifiquement les médicaments pédiatriques :

- a) définitions harmonisées des « ruptures de stock » et « pénuries », établissement de normes de notification, et application d'un système mondialisé de notification et de mécanismes d'intervention ;

- b) évaluation correcte pour définir quels sont les produits à risque et partage des informations validées sur les produits disponibles en quantités insuffisantes ;
- c) accord mondial sur les mesures à prendre pour réduire certaines pénuries de médicaments essentiels pour lesquels il existe un risque, y compris moyennant une coordination mondiale avec les fabricants ; mise au point d'une approche pour agir sur le marché des médicaments à risque, en collaboration avec les partenaires mondiaux ;
- d) recensement des meilleures pratiques de riposte aux pénuries pour les responsables de la réglementation et extension de la collaboration en matière de réglementation des médicaments essentiels dont il risque d'y avoir pénurie, y compris des meilleures pratiques de détection précoce des pénuries ;
- e) financement et prix appropriés pour permettre la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication et garantir la qualité des produits ; négociation centralisée pour préserver les médicaments essentiels dont il risque d'y avoir pénurie et fixation d'un volume minimum et d'un prix juste ;
- f) recensement des meilleures pratiques en matière de gestion des achats et des approvisionnements, y compris l'usage optimal des appels d'offres et l'utilisation de la technologie pour améliorer la disponibilité et la qualité des données relatives à la demande, en s'inspirant de l'expérience acquise par les mécanismes régionaux d'achats groupés et par d'autres acheteurs majeurs ;
- g) analyse et compréhension des coûts de la recherche-développement de médicaments pour traiter les maladies rares chez l'enfant ;
- h) extension des activités du Réseau des autorités de réglementation des médicaments pédiatriques afin de promouvoir une législation, des stratégies et capacités de réglementation et un suivi appropriés des médicaments pédiatriques ;
- i) promotion constante des essais cliniques éthiques et appropriés chez les enfants de toutes les tranches d'âge ;
- j) collaboration avec les partenaires pour garantir une demande appropriée en médicaments pédiatriques, y compris pour les maladies rares.

23. Pour atteindre les cibles figurant dans l'objectif de développement durable 3 (Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge) concernant l'accès aux médicaments et pour achever d'atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement, il faudra mener une action coordonnée afin d'agir sur les facteurs décrits dans le présent rapport. Continuer à réagir aux ruptures de stock et aux pénuries, notamment celles dues à la dynamique du marché, de façon ponctuelle compromettra gravement l'accès équitable aux médicaments essentiels ; il faudra adopter des approches plus actives afin d'influer sur le marché des médicaments essentiels à l'échelle mondiale.

MESURES À PRENDRE PAR L'ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ

24. L'Assemblée de la Santé est invitée à prendre note du rapport.

= = =