

PENURIES DE MEDICAMENTS : QUELLES OBLIGATIONS POUR LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES ?

D'après l'ANSM, "*au cours de l'hiver 2022-2023, plusieurs médicaments comme certains antibiotiques, des corticoïdes et le paracétamol, ont subi des périodes de tensions d'approvisionnement plus ou moins longues dans un contexte de triple épidémie précoce de Covid-19, de grippe et de bronchiolite*". L'ANSM a donc mis en place, pour l'hiver 2023-2024, un plan hivernal, ce qui implique un "*suivi renforcé de certains médicaments majeurs de l'hiver*".

INTRODUCTION

Ces pénuries sont causées par différents facteurs : tensions dans la fabrication de substances actives dans certains pays tels que l'Inde ou la Chine, concentration de la production, explosion de la demande, etc.

Évidemment, les impacts sont nets pour les patients et les pharmacies, qui risquent de voir la disponibilité des médicaments s'amoinrir, voire même disparaître.

Key issues

- Principes de base pour tous les médicaments
- Le cas des MTIM
- Sanctions applicables

PRINCIPES DE BASE POUR TOUS LES MÉDICAMENTS¹

D'après l'article R5124-49-1 du code de la santé publique ("CSP"), une rupture de stock se définit comme "[...] l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament."

Afin de pallier ces ruptures de stock, ou ces risques de rupture de stock, l'article L5121-29 du CSP oblige tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché ("AMM") ou tout exploitant d'un médicament de constituer un stock de sécurité destiné au marché français².

Ces stocks doivent être situés sur le territoire français, d'un autre pays membre de l'Union européenne ou d'un pays parti à l'accord sur l'Espace économique européen³. La localisation de ce stock de sécurité doit être tenue à la disposition de l'ANSM.

Pour tout médicament (à l'exception des MTIM comme détaillé ci-dessous), le stock de sécurité doit correspondre à une semaine de couverture des besoins, qui peut être porté à un mois dans certains cas (article R5124-49-4 du CSP).

Depuis 2021, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ("MTIM")⁴, ce stock de sécurité est porté à deux mois de couverture des besoins, et peut être augmenté par le directeur général de l'ANSM à 4 mois de couverture des besoins⁵ (article R5124-49-4 du CSP) "lorsque la spécialité fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes".

Les besoins sont calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois (article L5121-29 du CSP).

LE CAS DES MTIM

Comment anticiper un risque de rupture de stock ou une rupture de stock d'un MTIM ?

Les titulaires d'AMM et les exploitants doivent établir des plans de gestion des pénuries pour les MTIM qu'ils commercialisent et les adressent annuellement à l'ANSM⁶ (certains vaccins sont également concernés, comme c'est mentionné par l'article L5121-31 du code de la santé publique).

Ces plans prévoient notamment :

- la constitution des stocks de sécurité ;
- l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité pharmaceutique en défaut ;
- d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique et d'autres sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques (article R5124-49-5 du CSP).

¹ Vidal, *Système de santé: la gestion des pénuries de médicaments*, mis à jour en juillet 2021 et disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/systeme-de-sante-la-gestion-des-penuries-de-medicaments-id15940.html>

² Et l'article R5124-48-1 du code de la santé publique élargit cette obligation "dans la limite de leur responsabilité" aux distributeurs : les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les exploitants ou distributeurs en France d'un médicament doivent assurer "dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments, de manière à couvrir les besoins des patients en France".

³ Etats membres de l'Union européenne, Islande, Norvège et Liechtenstein.

⁴ Article L5111-4 du code de la santé publique: "[o]n entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les 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".

⁵ Liste de MTIMs qui doivent disposer d'un stock minimal de sécurité de 4 mois: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois>.

⁶ Article R5124-49-5 du code de la santé publique: " Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeurs mentionnés à l'article L. 5111-4, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments procèdent, sous leur responsabilité, à l'élaboration des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L. 5121-31 dans le respect des lignes directrices définies par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ainsi qu'à leur mise en œuvre."

L'ANSM a eu l'occasion de détailler précisément le contenu des informations devant figurer dans les plans de gestion de pénurie⁷.

Que faire en cas de risque de rupture de stock ou rupture de stock d'un MTIM ?

Les titulaires d'AMM et exploitants d'un MTIM doivent :

- informer, dès qu'ils en ont connaissance, l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock⁸ (article R5124-49-1 du CSP) ;
- après accord de l'ANSM:
 - mettre en place "des solutions alternatives" et "les mesures prévues dans le plan de gestion de pénuries" (article L5121-32 du CSP) ;
 - accompagner et informer les professionnels de santé et les patients (article L5121-32 du CSP).

D'après l'article L5124-17-3 du code de la santé publique, les grossistes répartiteurs ne peuvent pas vendre, en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation, des MTIMs pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock est mis en évidence ou a été déclaré à l'ANSM.

Cas spécial des MTIM présentant un risque "grave et immédiat"

En cas de rupture de stock d'un MTIM (ou de certains vaccins) présentant un risque "grave et immédiat" pour les patients et lorsque le marché français ne dispose pas d'alternatives médicamenteuses et que les mesures communiquées par l'exploitant ne permettent de couvrir les besoins nationaux, il est possible, sur décision de l'ANSM, d'importer une alternative médicamenteuse (article L5121-33 du CSP).

SANCTIONS APPLICABLES

Constituent notamment un manquement soumis à sanction financière et relatif aux stocks de sécurité, conformément à l'article L5423-9 du code de la santé publique :

- tout manquement à la constitution d'un stock de sécurité ;
- concernant les MTIM, le fait, pour un titulaire d'AMM ou un exploitant d'un MTIM :
 - Concernant le plan de gestion des pénuries⁹:
 - de ne pas élaborer et mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries ;
 - de ne pas déclarer à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries, ou
 - de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock ;
 - de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock lorsque la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat ;
 - ne pas informer, dès qu'il en a connaissance, l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur un MTIM, ou de ne pas mettre en œuvre les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries ou de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients.

Conformément à l'article L5471-1 du code de la santé publique, l'ANSM peut prononcer une sanction financière qui ne peut être supérieure à 30% du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit ou le groupe de produits concernés, dans la limite d'un million d'euros, pour une personne morale.

⁷ ANSM, *Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur*, consulté le 15 décembre 2023, disponible sur: <file:///C:/Users/629698/Downloads/20210722-pgp-lignes-directrices-annexe.pdf>.

⁸ Article R5124-49-1 du code de la santé publique: ""[I]es titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur

mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock de ce médicament selon les modalités et le modèle de déclaration fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé."

⁹ Applicable également à certains vaccins.

PROCHAINES ETAPES ET DISCUSSIONS

L'UE reconnaît l'importance du problème et a donc diffusé le 11 décembre 2023 une liste contenant plus de 200 médicaments considérés comme essentiels pour les systèmes de santé européens "pour lesquels la continuité de l'approvisionnement est une priorité et les pénuries doivent être évitées".

Cette liste répond effectivement à l'un des objectifs posés par la réforme du "paquet pharma", tel qu'il est nommé à la Commission européenne. Le paquet pharma "introduit de nouvelles exigences en matière de surveillance des pénuries de médicaments par les autorités nationales et par l'EMA, ainsi qu'un rôle de coordination renforcé pour l'EMA. Les entreprises verront leurs obligations renforcées: elles devront notamment notifier plus précocement les pénuries et les retraits de médicaments, ainsi qu'établir et tenir à jour des plans de prévention des pénuries. Une liste à l'échelle de l'UE des médicaments critiques sera établie; les vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement de ces médicaments seront évaluées, et des recommandations spécifiques seront formulées sur les mesures à prendre par les entreprises et d'autres parties intéressées de la chaîne d'approvisionnement. En outre, la Commission pourra adopter des mesures juridiquement contraignantes pour renforcer la sécurité de l'approvisionnement en certains médicaments critiques."¹⁰

A ce stade toutefois, aucune réforme n'a été adoptée. Le texte est en cours d'examen par le Parlement européen,

qui devrait adopter sa position au mois d'avril 2024, ainsi que le Conseil de l'Union européenne.

Enfin, certains outils ont été développés depuis la crise du Covid-19 afin de permettre de gérer les stocks des médicaments en forte tension via l'amélioration de la communication entre industriels, centrales d'achat et pharmacies à usage intérieur sur les difficultés d'approvisionnement.

La question de la vente à l'unité des médicaments est également discutée, mais encourt le risque d'être inadaptée au conditionnement des médicaments (sous forme de blisters).

Les apports du LFSS

Parmi les nouvelles dispositions de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2024¹¹, nous retenons que (i) l'article 33 du LFSS introduit de nouvelles dispositions telles que l'interdiction de la prescription de certains médicaments réalisée par acte de télémédecine ou la faculté de délivrer des médicaments à l'unité, et que (ii) l'article 36 de la LFSS 2024 fait peser à une entreprise pharmaceutique, qui cesserait la commercialisation d'un MTIM, l'obligation de rechercher un repreneur.

Clifford Chance peut vous aider dans vos questions concernant un éventuel risque de rupture de stock ou une éventuelle rupture de stock, vos échanges avec l'ANSM ou un éventuel litige lié aux sanctions prononcées par l'ANSM, la relocalisation de sites de production et la revue des contrats conclus avec vos fournisseurs, pharmacies et grossistes-répartiteurs.

¹⁰ Commission européenne, *Union européenne de la santé: la Commission propose une réforme des produits pharmaceutiques pour des médicaments plus accessibles, plus abordables et plus innovants*, 26 avril 2023, disponible sur: <https://france.representation.ec.europa.eu/informations/union-europeenne-de-la-sante-la-commission->

¹¹ Assemblée nationale, *Projet de loi de financement de la sécurité sociale n°1682*, disponible sur : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1682_projet-loi#D_Article_33.

CONTACTS

Dominique Laymand
Of Counsel

T +33 1 4405 5147
+33 6 23 09 32 85

E
dominique.laymand@cliffordchance.com

Marie-Caroline Buiatti
Avocat

T +33 1 4405 5397
+33 6 76 36 77 54

E
mariecaroline.buiatti@cliffordchance.com

This publication does not necessarily deal with every important topic or cover every aspect of the topics with which it deals. It is not designed to provide legal or other advice.

www.cliffordchance.com

Clifford Chance, 1 rue d'Astorg, CS 60058,
75377 Paris Cedex 08, France

© Clifford Chance 2024

Clifford Chance Europe LLP est un cabinet de sollicitors inscrit au barreau de Paris en application de la directive 98/5/CE, et un limited liability partnership enregistré en Angleterre et au pays de Galles sous le numéro OC312404, dont l'adresse du siège social est 10 Upper Bank Street, London, E14 5JJ.

Abu Dhabi • Amsterdam • Barcelona • Beijing • Brussels • Bucharest • Casablanca • Delhi • Dubai • Düsseldorf • Frankfurt • Hong Kong • Houston • Istanbul • London • Luxembourg • Madrid • Milan • Munich • Newcastle • New York • Paris • Perth • Prague • Riyadh • Rome • São Paulo • Shanghai • Singapore • Sydney • Tokyo • Warsaw • Washington, D.C.

AS&H Clifford Chance, a joint venture entered into by Clifford Chance LLP.

Clifford Chance has a best friends relationship with Redcliffe Partners in Ukraine.