

C'est pour cette raison que les États européens doivent, s'ils veulent résoudre cette question, réinvestir et reprendre la main sur la production des molécules pharmaceutiques. Pour cela, ils peuvent s'appuyer sur la décision de nombreux hôpitaux américains. En effet, confrontés aux problèmes des pénuries, notamment de génériques, et au prix élevé de certaines molécules, une centaine d'hôpitaux ont créé, en 2018, un fabricant de médicaments génériques à but non lucratif, nommé Civica, dont la mission est de veiller à ce que les médicaments génériques essentiels soient accessibles et abordables. Civica s'est associé à plus de 1500 hôpitaux américains, représentant près d'un tiers des lits aux États-Unis, pour donner la priorité à la production de médicaments génériques et acheter des médicaments génériques en fonction des besoins cliniques des systèmes hospitaliers. En lien avec les autorités de régulation, Civica contrôle la fabrication de génériques sur le territoire.

Compte tenu des difficultés rencontrées en Europe, la création d'un pôle non lucratif consacré à la production de molécules génériques, notamment les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, permettrait de sortir de la dépendance de l'industrie et de résoudre cette question majeure de santé publique. La crise sanitaire

a mis en évidence le retard pris en Europe tant dans le financement de la recherche que dans la capacité des autorités à sécuriser les approvisionnements.

Forts de ce constat, les gouvernements des pays membres ont décidé de créer l'agence *Health Emergency Preparedness and Response* (HERA), calquée sur la Barda américaine⁹, dont la mission sera « de prévenir, détecter et répondre rapidement aux urgences sanitaires. HERA, créé à la suite de la pandémie de Covid-19, anticipe les menaces et les crises sanitaires potentielles en recueillant des renseignements et en mettant en place les capacités de réponse nécessaires. En cas d'urgence, HERA assurera le développement, la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales ». Cette nouvelle agence devrait également avoir pour mission de sécuriser les approvisionnements et d'organiser au niveau européen la production des molécules essentielles et fréquemment sujettes à rupture. 

9. La Barda est une autorité américaine dépendante du ministère de la Santé et du ministère de la Défense qui finance la recherche et développement ainsi que des capacités de production pharmaceutique. La Barda a joué un rôle clé dans le financement de la recherche pour les vaccins contre le Covid-19.

L'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain

Les tensions d'approvisionnement ont des conséquences importantes, voire délétères pour les patients et l'organisation des soins. Devant l'augmentation récurrente des tensions d'approvisionnement des médicaments à usage humain, et sous l'impulsion des associations de patients, le législateur français a introduit dans le Code de la santé publique des obligations successives et croissantes vis-à-vis des industriels qui commercialisent et distribuent des médicaments sur le territoire national. Aujourd'hui, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti et pionnier dans la gestion des pénuries de médicaments.

Fondements et objectifs du dispositif mis en place

La rupture de stock est définie comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament (article R. 5124-49 du Code de la santé publique, CSP). La législation française liée à la lutte contre les pénuries de médicaments s'appuie sur 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, et plus particulièrement sur l'article 81, dont la rédaction est issue de la directive 2004/24/CE, qui prévoit que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un

médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament de manière à couvrir les besoins des patients. Ainsi, les mesures nationales n'ont fait que décliner cette obligation européenne afin de lui donner un véritable sens opérationnel.

Il convient d'ailleurs de signaler que ce phénomène n'est pas propre à la France et touche l'ensemble des États de l'Union européenne. Aussi, dans le cadre de la (future) révision de la législation pharmaceutique européenne, la Commission européenne souhaite-t-elle renforcer les mesures pour lutter plus efficacement contre les tensions d'approvisionnement. Une première étape a d'ores et déjà été franchie par le règlement 2022/123 du 25 janvier 2022 portant révision du mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui permettra, en cas de crise sanitaire, la gestion par l'EMA des pénuries de médicaments et dispositifs médicaux.

Sur cette base, le dispositif français repose sur trois éléments majeurs :

- la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), lesquels sont définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une inter-

Carole Le Saulnier
Directrice des Affaires juridiques et réglementaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



rupture 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 ». Cette qualification relève de la responsabilité des titulaires d'AMM et exploitants au vu de l'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM et de l'arrêté du 26 juillet 2016 pour les vaccins. Ce n'est donc pas l'autorité sanitaire qui fixe la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En revanche, elle peut procéder à cette qualification en cas de qualification erronée effectuée par un industriel ;

- des obligations ciblées sur différents acteurs de la chaîne pharmaceutique, c'est-à-dire, d'une part, sur les titulaires d'AMM et les exploitants, et, d'autre part, sur les grossistes-répartiteurs. Ces obligations s'accompagnent de sanctions ;
- l'anticipation des tensions en vue de la mise en place de solutions alternatives (par exemple par l'importation de spécialités équivalentes), permettant ainsi une continuité des soins. Cet objectif d'anticipation a toujours été au cœur de la législation française et se traduit par une déclaration le plus tôt possible des ruptures ou risques de rupture et l'élaboration de plans de gestion des pénuries élaborés par les laboratoires commercialisant les médicaments.

Historiquement, ce dispositif s'est construit à partir de 2004 avec des réformes législatives successives imposant des obligations de plus en plus contraignantes face à l'augmentation substantielle et continue des tensions d'approvisionnement, lesquelles touchent toutes les gammes thérapeutiques, et les médicaments disponibles en ville et à l'hôpital.

Initialement, seule une obligation de déclaration par les industriels à l'autorité sanitaire de régulation (à l'époque l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps) était prévue concernant les arrêts ou suspensions de commercialisation de médicaments sans alternative thérapeutique disponible (article L. 5124-6).

Puis, la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur (article 4) a véritablement posé les bases d'un dispositif de gestion des tensions d'approvisionnement. Ainsi, l'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament qui prenait la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation devait en informer au moins six mois avant la date envisagée si ce médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existait pas d'alternatives disponibles sur le marché français. La cessation de commercialisation ne pouvait intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin.

Ce délai était fixé par l'Afssaps en accord avec l'entreprise, dans la limite de six mois après la notification, sauf circonstances exceptionnelles. Si le médicament

n'était pas utilisé dans une ou des pathologies graves, pour lesquelles il n'y avait pas d'alternatives disponibles sur le marché français, la notification devait avoir lieu au plus tard deux mois avant la suspension ou l'arrêt de commercialisation. En cas d'urgence nécessitant que la suspension ou l'arrêt intervienne avant le terme des délais fixés ci-dessus, l'entreprise en informait immédiatement l'agence en justifiant de cette urgence. Elle devait en outre informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont elle assurait l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont elle assurait l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande. Lorsque le médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise devait apporter à l'agence sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article 151) est venue à nouveau renforcer les obligations existantes par l'instauration de plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et l'interdiction d'exportation de ces médicaments en cas de rupture de stock. Des obligations de service public ont également été imposées aux grossistes-répartiteurs, consistant à garantir la disponibilité des médicaments : garanties de stocks de 15 jours ; obligation de livrer les officines dans les 24 heures ; de référencer 90 % des médicaments ; mise en place d'un territoire de répartition ; système d'astreinte (article R. 5124-59).

Pour autant, les réformes successives n'ont pas réussi à enrayer la hausse continue des ruptures de stock de médicaments. C'est dans ce contexte que la constitution de stocks de sécurité s'est imposée, à l'instar de ce qui existe pour les carburants. L'article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et de son décret d'application n° 2021-349 du 30 mars 2021 sont ainsi venus renforcer de manière substantielle les obligations des titulaires d'AMM et exploitants de médicaments, ainsi que les sanctions subséquentes.

L'encadrement actuel

La loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. À cette fin, l'article L. 5121-29 (issu de l'article 48 de la loi du 24 décembre 2019 précitée) et le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, prévoient que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent constituer un stock de sécurité destiné

au marché national d'au moins deux mois de couverture des besoins pour tout MITM et d'une semaine pour les autres médicaments (non-MITM).

Ce stock de sécurité doit être situé en France, dans l'Union européenne ou dans un pays de l'Espace économique européen. Ce stock correspond au nombre d'unités de produits finis d'une spécialité prête à être distribuée au moins équivalent à la durée de couverture des besoins, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants, hors situations exceptionnelles.

Des dérogations sont possibles à la hausse ou à la baisse de ces seuils, sous certaines conditions, à la demande de l'industriel ou d'office par l'ANSM, après procédure contradictoire avec l'industriel. Les motifs permettant une dérogation à la baisse sont limitativement énumérés par le décret 30 mars 2021 précité :

- la durée de conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil de deux mois ;
- la production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine ;
- les besoins de la spécialité sont saisonniers ;
- la spécialité est un gaz à usage médical.

Le silence gardé par le directeur général de l'Agence pendant plus de deux mois sur une demande de dérogation du seuil du stock de sécurité par les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments vaut décision de rejet. À l'inverse, le directeur général de l'ANSM peut décider de fixer à quatre mois le seuil de stock d'un médicament lorsque celui-ci a fait l'objet de risques de rupture ou de ruptures réguliers dans les deux années civiles précédentes. Cette modification prend effet dans les six mois suivants sa

notification et pour une durée de deux ans. Elle peut être renouvelée dans les mêmes conditions. En outre, tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent faire l'objet d'un plan de gestion des pénuries (article L. 5121-31). Des sanctions financières peuvent être décidées par le directeur général de l'ANSM (articles L. 5312-4-1 et L. 5423-9 du CSP) en cas de violation des obligations pouvant aller jusqu'à 30 % du chiffre d'affaires réalisé par le produit concerné. Ces sanctions sont publiées sur le site Internet de l'Agence.

Pour les non-MITM, le stock de sécurité peut être porté à un mois pour les médicaments relevant de plans de santé publique (tels les contraceptifs oraux) sur décision du ministre chargé de la santé.

Enfin, la loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments approvisionnent de manière appropriée et continue les grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public. Ils prennent toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement et permettent, en cas de rupture de stock, la mise à disposition des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur, aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs.

Ainsi, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti, pionnier en Europe, et l'on mesure le chemin parcouru entre les lois de 2004 et 2019. Deux étapes sont désormais à venir, celle d'un encadrement au niveau européen et celle d'un dispositif adapté aux tensions en matière de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, car désormais les tensions d'approvisionnements touchent également ces produits de santé. 

Stocks stratégiques nationaux : périmètre et principes de fonctionnement

La constitution de stocks stratégiques nationaux de produits de santé a débuté en France en 2001, à la suite d'une série d'attaques terroristes aux États-Unis en septembre de la même année au moyen d'enveloppes contaminées au bacille du charbon. Par la suite, ces stocks ont été constitués au fur et à mesure de l'identification et de l'émergence des risques (notamment infectieux, terroristes, industriels) pour soutenir l'application des plans gouvernementaux : pandémie grippale (2011), Ebola (2014), Plan national de réponse à un accident nucléaire ou radiologique majeur (2014), plan NRBC (nucléaire, radiologique, biologique ou chimique, 2016). Ces stocks sont détenus et gérés pour le compte de l'État par l'Établissement pharmaceutique de Santé publique France.

Il s'agit donc de stocks différents des stocks de sécurité que le Code de la santé publique (CSP) mentionne pour les médicaments, qui sont contrôlés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et qui n'est pas l'objet du présent article¹.

1. Ce stock de sécurité de médicaments est contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé lors des visites d'inspection et au cours du traitement des déclarations de rupture. Il concerne en effet la constitution et le maintien des stocks de produits qui sont imposés à « tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en France » depuis le 1^{er} septembre 2021. Sa composition est précisée à l'article R. 5124-49-4 du CSP. Le stock peut être situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

Christine Debeuret

Pharmacienne responsable, Établissement pharmaceutique, Santé publique France

Stéphane Costaglioli

Directeur de la Direction alerte et crise, Santé publique France