

## NOTE POUR LA COMMISSION EUROPEENNE

**Objet: Rapport sur la disponibilité des médicaments en Europe, rapport MATRIX : commentaires français**

### Version française

#### 1. Commentaires généraux sur le document :

##### a. Sur le champ d'investigation :

Le rapport d'étude présenté par la société Matrix traite de la disponibilité des médicaments en Europe (UE et EEE) sans faire de distinction entre médicaments indispensables (i.e. utilisés dans des pathologies graves et sans alternatives thérapeutiques disponibles et ainsi essentiels à la prise en charge des patients) et médicaments non indispensables. Compte tenu des enjeux majeurs de santé publique liés à l'indisponibilité de médicaments indispensables à travers l'Europe, il eut été préférable de circonscrire l'analyse et les propositions d'amélioration à ces seuls médicaments, en écartant notamment du champ d'investigation les médicaments homéopathiques et à base de plantes.

##### b. Sur les constats et recommandations formulés :

L'étude porte essentiellement sur l'indisponibilité de médicaments liée soit directement à une absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), soit à une absence de commercialisation effective en dépit de l'existence d'AMM sur le territoire concerné. Sans remettre en cause ces origines connues d'indisponibilité de médicaments sur certains territoires européens, la France souhaite souligner qu'en amont ces décisions des laboratoires pharmaceutiques se fondent sur la rentabilité d'une éventuelle commercialisation au regard du niveau de prix et des contingences industrielles et que ces décisions ne pourront pas être contrebalancées par le seul renforcement de mesures incitatives facilitant notamment l'accès à l'AMM. Dans ce contexte, force est de constater que certaines mesures existent déjà (ex Cyprus Clause ou AMM sui generis) et ne sont pour autant appliquées, notamment en France, compte tenu des difficultés pratiques rencontrées dans leur mise en œuvre (i.e. difficultés d'identifier des laboratoires pharmaceutiques acceptant de prendre en charge l'exploitation de médicaments dans un tel contexte).

Il est intéressant de noter que certains médicaments récemment autorisés ne sont pas indispensables du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques (médicaments identiques ou équivalents), alors que d'autres spécialités pharmaceutiques plus anciennes, et souvent beaucoup moins rentables (prix moindre, absence de protection par brevet, population cible restreinte), sont peu à peu abandonnées. Or le maintien de la disponibilité de certaines anciennes spécialités, efficaces et bien tolérées, est parfois essentiel dans les indications de

leur AMM voire, pour certaines d'entre elles (ex. anciens antibiotiques), trouver un intérêt dans le traitement futur d'autres pathologies. Or l'investissement nécessaire pour enregistrer ces anciens produits dans d'autres pays européens (via une PRM avec mise à jour du dossier) nécessite un tel investissement humain et financier que certains laboratoires ne souhaitent pas l'envisager. Aussi dans ce contexte, seule la mise en œuvre d'incitations suffisamment significatives permettrait la mobilisation nécessaire des laboratoires concernés en vue de maintenir et d'étendre l'accès de ces anciens produits à travers l'Europe (ex. exclusivité commerciale conséquente, accès à l'ensemble du marché européen). Ainsi, la création d'un statut particulier, à l'image de celui créé pour les médicaments orphelins, pourrait être envisagée pour ces anciens médicaments identifiés comme indispensables.

Dans ce contexte, il serait intéressant de pouvoir également disposer d'une base de données européenne du médicament qui recenserait tous les médicaments enregistrés et commercialisés en Europe.

L'indisponibilité de médicaments liée à des difficultés de production ou aux exportations parallèles et par opposition, à la mise en œuvre de quotas par les laboratoires titulaires, n'est que peu développée dans cette étude. La mise en œuvre au niveau national de l'article 81 de la Directive 2001/83/CE est proposée comme le principal levier d'action pour limiter l'indisponibilité des médicaments dans ces contextes particuliers, pour autant cet article nécessiterait d'être plus précis dans sa rédaction afin de faciliter sa mise en œuvre pratique au niveau local. A titre d'exemple, cet « approvisionnement approprié » pourrait être lié à des obligations particulières comme cela fut proposé dans le rapport de la Task Force of HMA MG (« Availability of Human Medicinal Products », 2007), notamment, des obligations pour les titulaires de médicaments identifiés comme indispensables, d'un approvisionnement continu du marché ou de détention de stocks de sécurité mobilisables en cas de besoin ou d'identification et de mise en place de plans de gestion de pénurie (ex. identification préalablement à toute rupture, d'alternatives thérapeutiques...). Dans cette perspective, les Etats membres pourraient mettre en place dans le cadre de leurs compétences des dispositifs permettant de valoriser la constitution de stocks ou la robustesse des process industriels (approvisionnement en substances actives et sites de fabrication des médicaments notamment).

S'agissant des ruptures d'approvisionnement liées au commerce parallèle, si la réglementation européenne ne peut être modifiée, il serait nécessaire que les états membres puissent néanmoins être autorisés à limiter les exportations parallèles dans des cas spécifiques où la protection de la santé publique est en jeu.

## **2. Le dispositif législatif et réglementaire actuellement en vigueur en France pour assurer une disponibilité continue des médicaments, notamment indispensables :**

### *a. Obligations incombant aux titulaires d'AMM ou aux exploitants :*

Les exploitants et les grossistes-répartiteurs (GR) assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu, de manière à couvrir les besoins des patients en France (art. 81 de la Directive 2001/83/CE transposé à l'article R. 5124-48-1 du CSP).

L'exploitant d'une AMM informe l'ANSM de son intention de suspendre ou d'arrêter la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de cet arrêt, quand cette spécialité est utilisée dans une pathologie rare dans laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible. Cette information de l'ANSM est réduite à 2 mois pour une spécialité non indispensable. La cessation de commercialisation ne peut intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives (L.5124-6 du CSP)

Les exploitants doivent déclarer à l'ANSM toute rupture ou risque de rupture de stock d'un médicament. Lorsque les médicaments manquants sont considérés indispensables, ils sont en outre tenus d'apporter à l'ANSM leur collaboration à la mise en place des solutions alternatives et des mesures d'accompagnement nécessaires (article L.5124-6 et R. 5124-49-1 du CSP).

Les exploitants disposent de centres d'appel d'urgence accessibles aux pharmaciens et aux grossistes-répartiteurs, permettant notamment de les approvisionner ponctuellement en urgence en cas de besoin. Ils fournissent des bilans trimestriels de l'activité de ces services à l'ANSM et aux ARS concernées.

*b. Obligations pour les autres parties prenantes :*

L'ANSM informe les professionnels de santé des ruptures d'approvisionnement effectives ou anticipées et précise, s'il y a lieu, les recommandations éventuelles pour gérer cette pénurie (article R.5124-49-1 du CSP)

Les GR sont soumis à des obligations de service public en termes de références, de stocks et de délais de livraison des officines (article R. 5124-59 du CSP).

Les GR, pharmaciens d'officines et de PUI informent les exploitants de toute rupture d'approvisionnement sur un médicament et dont ils n'ont pas été déjà informés par ceux-ci ou par l'ANSM (Art. R. 5124-59-1, R. 5125-46-1 et R. 5126-7-1 du CSP).

*En cas de recours aux centres d'appel d'urgence, les pharmaciens doivent en informer leur ARS. (article R. 5124-49-1 du CSP)*

**3. Les mesures législatives ou réglementaires complémentaires en cours de discussion au niveau national :**

1. en ce qui concerne la responsabilité des laboratoires :

Les dispositions définies à l'article 81 de la Directive 2001/83/CE doivent être renforcées dans la réglementation française.

Ainsi, les « médicaments indispensables » ou médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) seront définis dans la loi comme des médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible notamment de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou de représenter une perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

Une liste de classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sera publiée par l'ANSM, en utilisant le second niveau ATC (ex : L01 Antinéoplasiques)

Les laboratoires titulaires ou exploitants devront identifier au sein de leurs MITM les médicaments qui nécessiteront la mise en place de plan de gestion de pénurie (PGP), i.e. plan qui détaille pour une spécialité donnée les mesures préventives et correctives mises en œuvre pour éviter ou pallier toute rupture d'approvisionnement (ex constitution de stocks, site alternatif de fabrication de matières premières et des produits finis, identification de spécialités françaises ou étrangères pouvant constituer une alternative thérapeutique...).

La liste des médicaments concernés par ces PGP ainsi que les PGP eux-mêmes seront tenus à la disposition de l'ANSM et transmis sur demande.

Les exploitants devront déclarer à l'ANSM toute rupture ou risque de rupture de stock d'un MITM et soumettre à l'Agence des solutions alternatives permettant de faire face à la situation notamment par la mise en œuvre des mesures inscrites au PGP (restriction d'utilisation du produit, importation d'alternatives...).

L'ANSM tiendra à jour sur son site internet la liste des MITM dont l'approvisionnement fait défaut sur le marché français et publiera l'ensemble des informations permettant de gérer en pratique cette situation.

## 2. en ce qui concerne la responsabilité des GR :

Interdiction des GR d'exporter (directement ou via un distributeur en gros à l'export) les MITM mentionnés en rupture ou en risque de rupture sur le site de l'ANSM.

## 3. en ce qui concerne les pharmacies :

Dans certains cas particuliers :

- Les PUIs seront autorisées à vendre au public, au détail, les médicaments en rupture ou risque de rupture selon les indications mentionnées sur le site internet de l'ANSM.

- Les pharmacies d'officine seront autorisées à dispenser au détail les médicaments importés dans le cadre de rupture de stock de MITM, facilitant ainsi la prise en charge des patients concernés.

## **Version anglaise**

### **French comments on the matrix survey**

The study includes all medicinal products, essential or not. As unavailability of medicinal products have severe consequences only when essential ones are concerned, the topic should be focussed around these products, thus excluding homeopathic or herbals products. Indeed, if new provisions or sanctions will have to be explored, it should concern essential products only as a public health concern is involved.

The study and the final recommendations are mainly focussed on the lack of marketing authorisation (MA) application or on the lack of marketing for already authorised products. As economic reasons lead to that situation, proposals intended to make the MA application easier will not resolve it; indeed, if a local market is too small for any profit, granting a MA will not be sufficient to ensure the availability of the concerned medicinal product. Moreover, provisions facilitating MA and marketing in some cases already exist ; create more provisions in that way will be potentially dangerous, as they may be overused to bypass the standard provisions. Lastly, the use of current provisions, especially the “Cyprus clause”, has no effect while no firm is identified or accepts to be responsible for the placing on the market.

It could also be noted that “new” or “me too” medicines are, in some cases, not so much necessary (because of existing alternatives) compared to a large number of old ones which progressively disappear because they are not expensive and not used for a large number of patients. Actually, some old products remain essentials, effective and well tolerated, or could become useful for some new indications in the future (for example: old antibiotics). Nevertheless, despite a facilitating access to MA, mutual recognition procedure (MRP) applications for old products require both an updated dossier from the marketing authorisation holder (MAH) and an updated assessment report from the Reference member state (RMS). This additional workload is a real obstacle and fees reductions or “administrative” procedures can not be sufficient to encourage such applications and such procedures. In these situations, other special provisions, aimed to facilitate MA, exclusivity and/or access to the whole European market, could be considered and an “orphan” MA status or an equivalent status could be created in that way. Also, a register of all authorised and available products in the European Union could be created as national compendiums are not all published or do not include the information on the real availability of the concerned medicinal products.

On the other side, issues regarding manufacturing or parallel export/quotas are less explained in this study and there are no many recommendations to prevent or to address them. On these topics, article 81 of the 2001/83 EC Directive can be implemented in national regulations but it appears that it should be more precise to be useful and efficient. For example, this provision could be linked to additional obligations as listed in the report of Task Force of HMA MG (“Availability of Human Medicinal Products”, 2007), and especially : special obligation for the MAHs to provide the necessary medicinal products or some missing medicinal products identified by national competent authorities ; special obligation for the MAH to put in place reserve stocks or crisis management plans for use of alternative medicinal products should

their product be unavailable,... In this perspective, Member States in the frame of their competencies could set up provisions in order to give value to reserve stocks or to robustness of the industrial processes (supply of active substances and production sites notably). Regarding shortages due to parallel distribution, if the European legal framework can not be revised, a provision could foresee that Member States should be allowed to limit export of some defined essential products in case a public health concern is involved.

**4. As a reminder, the current legislative and regulatory framework for dealing with unavailability of essential medicinal products is the following :**

Obligations for the MAH or their representatives:

- Pharmaceutical companies and wholesale distributors ensure, within the limits of their responsibilities, appropriate and continued supplies in order to meet the needs of patients in France (article 81 of the 2001/83/EC Directive).
- When they decide to suspend or to cease the marketing of a medicinal product, pharmaceutical companies must inform the ANSM. They have to inform ANSM one year before this stopping when it concerns essential medicinal products (2 months for other medicines). Moreover, they are not allowed to cease the marketing of such essential drugs prior alternative treatments are identified and available on the French market.
- Pharmaceutical companies must also declare any shortage or risk of out of stock of all medicines. When the out of stock products are considered essential medicines, they are required to collaborate with ANSM to establish alternative solutions and necessary associated measures.
- Pharmaceutical companies must have emergency call centers accessible to pharmacists and wholesalers, which allows exceptional urgent resupply if needed. They provide quarterly updates of the activity of these services especially to ANSM.

Obligations for the other stakeholders:

- ANSM must inform healthcare professionals regarding supply disruptions (effective or anticipated) and specify, where appropriate, recommendations for managing these shortages ; all these information are published on its website ;
- Wholesale distributors are subject to public service obligations in terms of references, stocks and delivery time to pharmacies;
- Wholesale distributors, retail pharmacies and hospital pharmacies can inform a pharmaceutical companies of any supply disruption on a medicine, for which they have not already been informed by this company or by the ANSM

**5. The following additional provisions are foreseen in the French legislation regarding shortages of essential medicinal products**

### New provisions applying to MAH or their representatives :

Obligations under article 81 of the 2001/83 EC Directive will be strengthened in the French legislation

“Essential medicinal products” will be defined in the legislation, as products which unavailability will potentially lead to severe consequences on patient health in the short/mid term or on chances of success in the treatment of severe or evolutive diseases.

A list of the concerned therapeutics area will be published by ANSM, using the 2nd level of the ATC code (ex : L01 ANTINEOPLASTIC AGENTS).

MAH will have to determine whether their essential products requires a “shortage management plan”, i.e. a plan containing preventive and corrective measures in the field of shortage (minimum stocks, alternative manufacturing site, alternative active substance supplier, list of other alternative treatments available in France or abroad, ...). These shortage management plans will have to be created and implemented for each concerned product; these plans will have to be shown or to be sent to ANSM, on demand.

MAH or their representative will have to :

- Notify to ANSM shortage or shortage risk only for essential medicinal products ;
- Submit to ANSM proposals for providing an alternative solution (packaging exemption, restrictions for use, importation of alternatives, ...) and the subsequent plan of communication for healthcare professionals and patients.

The list of on going shortages of essential medicinal products will be published on the ANSM web site, including all information and recommendations to deal with it.

### New provisions applying to wholesale distributors :

Wholesalers will not be authorised to export or to sell to exporters medicinal products included in the list of shortages published by the ANSM on its website.

### New provisions applying to pharmacies :

In some defined situations:

- In order to face essential drugs' shortages, hospital pharmacies will be allowed to supply patients outside the hospital with medicinal products;
- retail pharmacies will be allowed to supply patients with imported medicinal products (without MA in France). Currently, medicinal products imported to address essential drugs' shortages are only retailed in hospital pharmacies. This new proposition aims to facilitate access of imported drugs in such a context.