



les cahiers
*de l'Ordre national
des pharmaciens*

LA QUALITÉ DE LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT

À L'HEURE DE LA MONDIALISATION

Des rumeurs
à l'information

4

L'Ordre national des pharmaciens regroupe les pharmaciens exerçant leur art en France, c'est-à-dire les diplômés qui exercent effectivement la pharmacie en métropole ou dans les départements et collectivités d'outre-mer. Il a été créé par une ordonnance du 5 mai 1945.

Ses principales missions, fixées par l'article L. 4231-1 du code de la santé publique, sont :

- > d'assurer le respect des devoirs professionnels ;
- > d'assurer la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession ;
- > de veiller à la compétence des pharmaciens ;
- > de contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels.

La chaîne du médicament

En quelques années, la production des médicaments s'est mondialisée. De nouveaux acteurs ont émergé en Inde, en Chine, au Brésil, etc., et les fabricants de médicaments ont réorganisé fondamentalement les circuits de fabrication. Malgré ce bouleversement, les autorités compétentes nationales et internationales doivent garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments, qu'ils soient princeps ou génériques, et ce, quelles que soient l'origine géographique de leur production et la complexité des circuits de fabrication. Pour répondre à cet enjeu de qualité et de sécurité, le strict encadrement réglementaire et législatif

établi par les autorités de tutelle doit constamment évoluer et s'adapter.

Pour ces raisons, l'Ordre national des pharmaciens a souhaité préciser, avec ce cahier thématique, comment la qualité est assurée à chaque étape de la vie du médicament, de sa conception à sa distribution. Une chaîne de responsabilités dans laquelle les pharmaciens jouent un rôle essentiel, tout au long de la vie du médicament (production, distribution, dispensation, pharmacovigilance...).

Si le système de régulation et d'autorisation français a permis de protéger la chaîne du médicament contre la pénétration des médicaments falsifiés,

l'enjeu est de s'adapter aux nouvelles règles du jeu internationales, tout en maintenant ce haut niveau de qualité et de sécurité pour le patient.

Un défi qui concerne l'ensemble des acteurs : industriels du médicament et autorités compétentes.

Qui sont les acteurs qui participent à la sécurisation de la chaîne ? Comment les autorités compétentes collaborent-elles sur les plans national, européen et international ? Comment conjuguer qualité et sécurité à l'heure de la mondialisation ? Autant de questions auxquelles ce cahier contribue à répondre.

n° 4 Sommaire



p. 2-3

Éditorial

Isabelle Adenot, président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens

p. 4

Quelle définition pour le médicament ?

p. 5 à 7

Chiffres clés

p. 8-9

Les essais précliniques et cliniques

Entre innovation et sécurité

p. 10-11

Le dossier d'AMM

Document clé de preuve de qualité

p. 12-13

Les matières premières

Un encadrement renforcé

p. 14-15

Les process de production

Garants de la qualité

p. 16-17

Un circuit de distribution sécurisé

p. 18-19

La surveillance post-AMM

Concilier innovation et sécurité

p. 20 à 23

Médicaments falsifiés, essais cliniques, matières premières et ruptures d'approvisionnement

À l'heure de la mondialisation

p. 24-25

Pour aller plus loin...

Sites Internet de référence

p. 26-27

Besoin d'une information de référence ?

L'Ordre met à portée de clic 4 sites Internet clés

p. 28-29

Glossaire

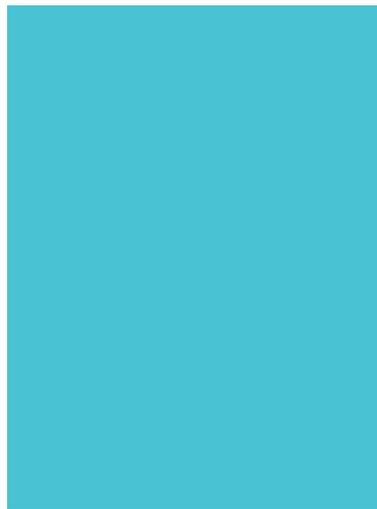
“ POURQUOI, UN CAHIER THÉMATIQUE SUR LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT ? ”

Le public doit avoir confiance dans la qualité des médicaments, ces substances actives qui agissent sur le corps.

Les événements, les crises répétées liées au médicament des dernières années ont jeté le doute dans l'opinion sur un système considéré comme « quasiment infaillible ». Bien sûr, la toute récente base de données publique sur les médicaments délivre des informations ; bien sûr, les notices rédigées par les industriels et contrôlées par les autorités sanitaires donnent des informations ; bien sûr, les professionnels prescripteurs et dispensateurs prodiguent les conseils et les recommandations indispensables sur le bon usage et les précautions à prendre.

Mais, au-delà, les patients et leurs proches s'interrogent. Ils souhaitent en savoir plus. Où et comment sont fabriqués les médicaments ? D'où viennent les matières premières ? Quels sont les processus de fabrication ? Comment et par qui sont faits les contrôles ? Peut-on faire confiance aux génériques ? Apportent-ils les mêmes garanties de qualité que les médicaments « d'origine » comme ils disent ?

À force d'entendre ou de lire des interprétations qui surfent sur les peurs, ils ne savent plus distinguer le vrai du faux. Rumeur ou information ? Nous le savons tous, ce qui est cru est parfois plus important que ce qui est vrai.



Or le public doit avoir confiance dans la qualité des médicaments, ces substances actives qui agissent sur le corps.

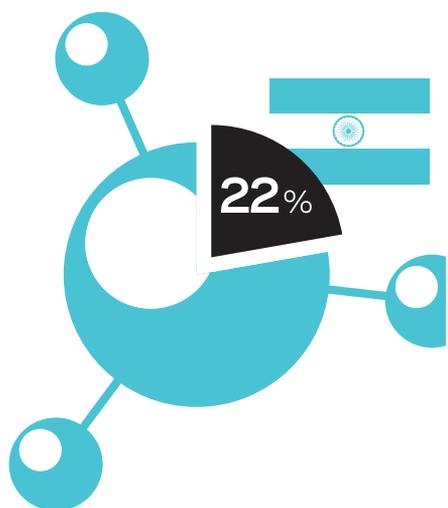
Persuadés que les contre-vérités si souvent entendues ou répandues peuvent aussi parfois faire douter les pharmaciens eux-mêmes, nous avons voulu aborder dans ce cahier thématique cet aspect des questionnements. Car si les pharmaciens, professionnels de santé spécialistes du médicament, connaissent bien sûr les propriétés des médicaments, savent-ils comment ces médicaments, qui sont le cœur de leur activité quotidienne, sont aujourd'hui fabriqués dans le contexte actuel de la mondialisation ?

Des essais cliniques à l'autorisation de mise sur le marché et au-delà, c'est le parcours de ce cahier thématique.

À l'heure où les autorités sanitaires françaises et européennes s'inquiètent à juste titre du développement des médicaments falsifiés, il nous a semblé important que les pharmaciens, qui rappelons-le ne s'approvisionnent que dans le circuit légal, aient cette mise à jour de ce circuit de fabrication sûr et de qualité. Tout simplement parce que le soupçon est l'ennemi de la confiance et que la confiance est au cœur de la santé !

Les patients et leurs proches s'interrogent. Ils souhaitent en savoir plus. Où et comment sont fabriqués les médicaments ?

CHIFFRES CLÉS



MATIÈRES PREMIÈRES

C'est la part que représentera l'Inde dans la production de substances actives pharmaceutiques d'ici à 2015.

La part de marché des fabricants de substances actives pharmaceutiques indiens est passée de **6,5 %** en 2005 à **12 %** en 2010. Celle des fabricants chinois est passée de **14,2 %** à **19 %** pour la même période.

▪ **Plus de 35 %** des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments en France proviennent de trois pays seulement : Inde, Chine et États-Unis.

[source : rapport annuel de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM, 2012]

▪ **En 2015**, la région Asie sera la première zone géographique productrice de substances actives pharmaceutiques.

[source : étude Markets & Markets 2011]

2224

C'est le nombre de monographies inscrites à la pharmacopée européenne.

Chaque année, environ 40 nouvelles monographies sont créées et environ 200 sont révisées. *[source : interview Susanne Keitel]*

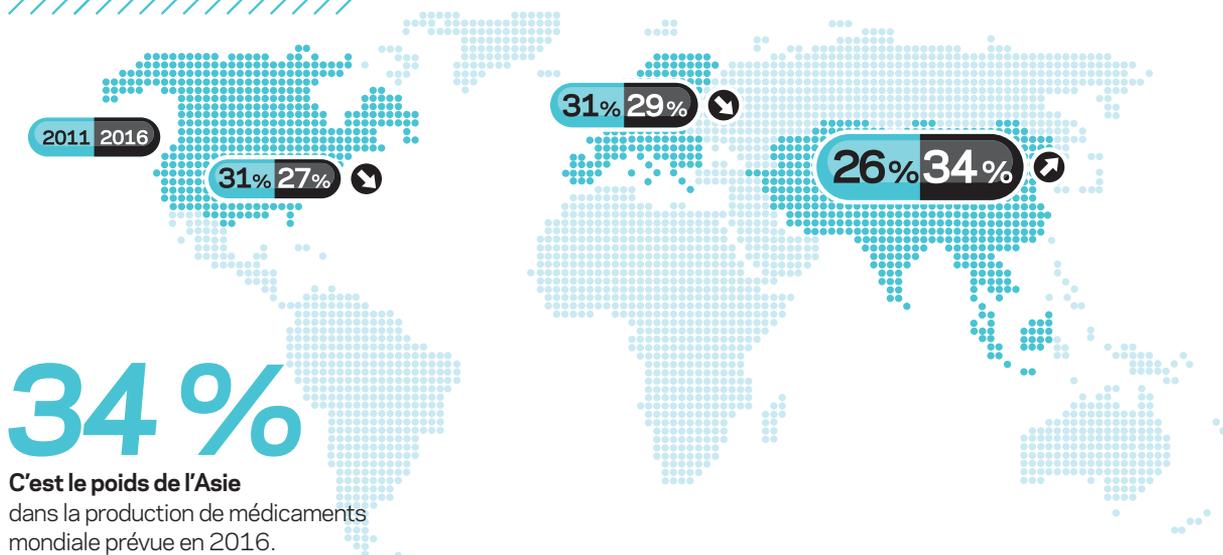
260

C'est le nombre de certificats de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) délivrés en 2012.

Dans le même temps, la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) a révisé 950 CEP.

[source : rapport annuel de la DEQM 2012]

PRODUCTION

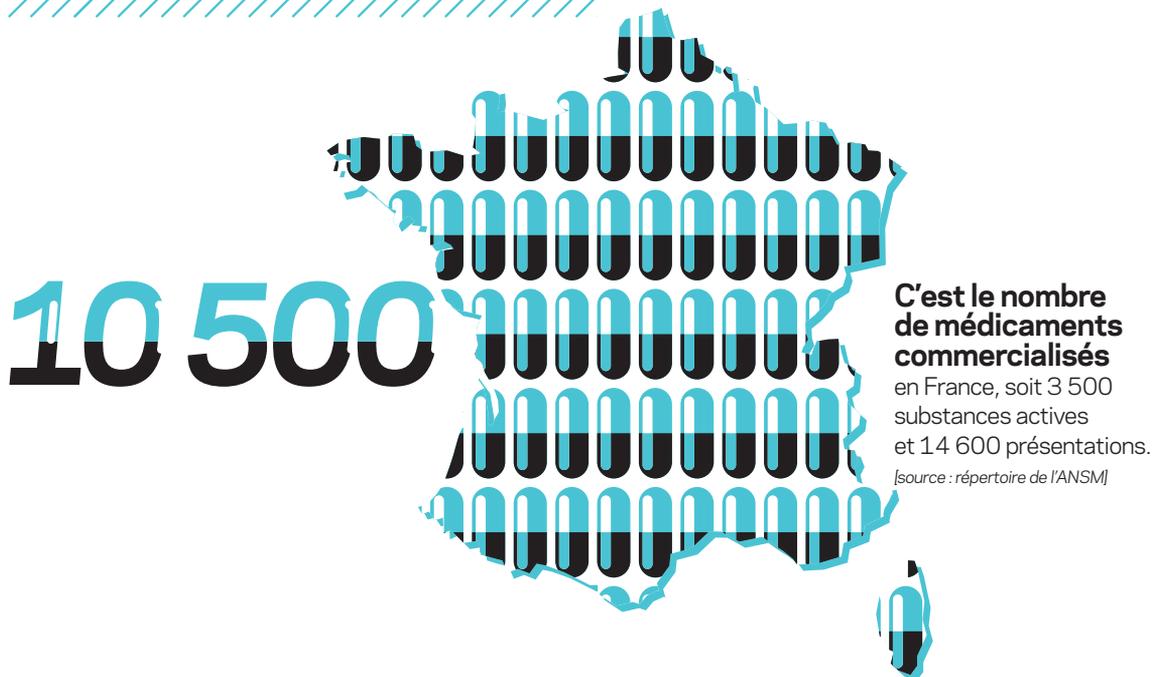


34 %

C'est le poids de l'Asie
dans la production de médicaments
mondiale prévue en 2016.

[source : étude Markets & Markets 2011]

COMMERCIALISATION



AMM

96

C'est le nombre de demandes d'enregistrement de médicaments à usage humain examinées en 2012 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) contre 100 en 2011 et 91 en 2010. *[source : rapport annuel de l'EMA 2012]*



100 000

C'est le nombre de pages que peut compter un dossier d'AMM.

15 gigabytes

de données, c'est la taille d'un dossier électronique de soumission d'AMM.



ESSAIS CLINIQUES



Environ 4 400 demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques sont déposées chaque année dans l'Union européenne (UE) et l'Espace économique européen (EEE). Environ 24 % de ces essais sont multinationaux.

[source : Parlement européen]

Entre 2005 et 2011, 62 % des patients inclus dans des essais motivant une demande d'AMM auprès de l'EMA sont issus de pays hors de l'UE.

[source : Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the EMA, EMA, 2012]

SURVEILLANCE

Chaque année, le réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) réalise des tests et des analyses sur une quarantaine de produits ayant une AMM centralisée.

[source : rapport annuel de l'EMA 2012]

En 2012, l'ANSM a programmé le contrôle de 461 lots de médicaments issus du marché européen et a réalisé 165 contrôles en urgence.

[source : rapport annuel de l'ANSM 2012]





Les essais précliniques et cliniques

ENTRE INNOVATION ET SÉCURITÉ

Un candidat médicament doit subir une série de tests précliniques avant d'être expérimenté chez l'homme. Des études in vitro et in vivo sont conduites afin de mieux connaître la toxicologie de la molécule. Ensuite, la phase de développement clinique apporte, à l'issue de cinq à dix ans de procédure, les preuves scientifiques de la balance bénéfice/risque du médicament.

Dès lors, la question de la protection des personnes impose un encadrement strict de la conduite de ces essais cliniques, encadrement qui s'envisage désormais non seulement au niveau national, mais également au niveau européen, voire international. Objectif : garantir la sécurité des patients et la qualité des données recueillies qui viendront alimenter le dossier d'AMM.

Un encadrement international traduit dans le droit français

En 1964, la communauté médicale internationale signait la déclaration d'Helsinki, premier cadre normatif décrivant les principes, notamment éthiques, qui garantissent la protection des personnes participant à la recherche biomédicale. Dans ce domaine, la France fut l'un des premiers pays à les intégrer dans un texte juridique : la loi Huriet-Sérusclat, en 1988.

Depuis, l'Union européenne (UE) s'est dotée d'une législation spécifique¹ homogénéisant en partie les dispositions législatives, réglementaires et administratives communautaires encadrant les essais cliniques. La

France l'a transposée à travers la loi du 9 août 2004².

Les obligations faites aux promoteurs d'une étude

Pour pouvoir conduire un essai clinique interventionnel en France, son promoteur, c'est-à-dire la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique³, a l'obligation de soumettre un dossier :

- à un comité d'éthique de protection des personnes (CPP). Celui-ci doit émettre un avis favorable à partir des données qui lui sont fournies concernant la protection effective des participants (information préalable, recueil du consentement...) et la pertinence scientifique et méthodologique de l'essai ;
- à l'ANSM, qui délivre ou non une autorisation au dossier de demande d'autorisation d'essai clinique dans les 60 jours suivant sa soumission. Ce document complet comporte les données précliniques et le protocole de l'étude, qui doit être conforme aux bonnes pratiques cliniques (BPC) édictées par la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH)⁴, les attestations de conformité

¹ Directive européenne n° 2001/20/CE.

² Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

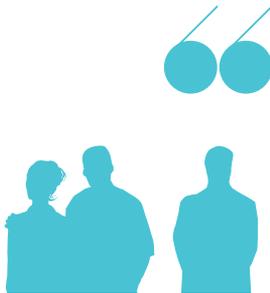
³ Source : ANSM (www.ansm.sante.fr)

> Activités > Gérer les essais cliniques.

⁴ Voir également p. 10 et 11.

Interview

Isabelle Siney,
référent essais cliniques
(ANSM)



La sécurité des patients est au cœur de l'évaluation de la demande d'autorisation d'essai clinique conduite par l'ANSM.

Nous analysons la conduite et le suivi prévu de l'essai. Nous vérifions si les données précliniques sont suffisantes, si le bras comparateur ne constitue pas une perte de chance, si les critères d'arrêt ou de surveillance du traitement sont adaptés. Les notions de qualité et de sécurité virale sont aussi très

importantes. Si les informations sont insuffisantes, nous envoyons une liste de questions au promoteur, dont la réponse nous permettra de statuer. Une fois l'essai en cours, l'ANSM peut demander à tout moment des informations afin de s'assurer de la sécurité des patients.

Pour aller plus loin

- **Description de l'activité Essais cliniques** sur www.ansm.sante.fr, rubrique Activités > Gérer les essais cliniques
- **Répertoire public des essais cliniques conduits en France** sur <https://icrepec.ansm.sante.fr>
- **Fiche métier sur le pharmacien attaché de recherche clinique ou chargé de recherche clinique** sur www.ordre.pharmacien.fr, rubrique Le pharmacien > Le métier du pharmacien > Fiches métiers > Industrie > Pharmacien attaché de recherche clinique ou chargé de recherche clinique

aux recommandations et bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux.

Ces exigences, ainsi que la méthodologie d'analyse et d'autorisation des demandes, sont équivalentes pour les médicaments princeps, génériques et biosimilaires. Seule change la nature de ces essais : phase I (toxicologique), phase II (efficacité), phase III (comparaison à la référence) pour les médicaments princeps, et seulement essai de bioéquivalence pour les génériques.

Des pratiques encadrées

Le promoteur de l'essai, qui peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou encore une personne physique (par exemple un médecin), a pour obligation de respecter l'ensemble des normes de qualité éthique et scientifique décrites dans les BPC. Et elles sont nombreuses, puisqu'elles concernent toutes les étapes de la recherche, depuis la conception jusqu'à l'exploitation des données. Ces garanties relèvent souvent de la responsabilité de pharmaciens en charge de la recherche clinique. Parallèlement, le promoteur doit déclarer sans délai tout événement indésirable grave et tout fait nouveau de

sécurité, en d'autres termes, tout événement inattendu au vu des données précliniques. Ce sont également ces données qui nourrissent les bases nationale et européenne de pharmacovigilance. Le promoteur dresse aussi chaque année un rapport synthétisant l'ensemble des données de pharmacovigilance.

Inspections et contrôles

L'ANSM conduit un programme d'inspection sur site (promoteur, site de recherche...) et de contrôle des essais cliniques pour s'assurer de la protection des personnes participantes et de la qualité et fiabilité des données issues de l'essai. Concrètement, quelles formes prennent ces contrôles ? Ce sont des démarches déclenchées aléatoirement, ou sur décision de l'Agence ou de l'EMA suite à une analyse de risque face à un produit jugé sensible, un acteur à antécédents de non-conformité, un nouveau site d'expérimentation... Pour les médicaments génériques français ou européens, l'ANSM dispose d'un programme spécifique d'inspection des essais de bioéquivalence pour s'assurer que ces produits disposent du même niveau de qualité et de sécurité que le princeps. Enfin, l'Agence sanitaire mène également des inspections des activités de pharmacovigilance et de

gestion de données de sécurité issues d'essais portant sur des médicaments déjà commercialisés.

À l'heure de l'internationalisation

Aujourd'hui, 60 % des essais cliniques conduits en France le sont simultanément dans d'autres pays européens. Parce que leur législation n'est pas totalement harmonisée, le promoteur doit déposer une demande d'autorisation dans chaque pays où l'essai sera conduit. Pour pallier cette difficulté, les agences sanitaires européennes expérimentent depuis quelques années une procédure spécifique : la procédure harmonisée volontaire (VHP), comparable à un guichet unique, offrant ensuite une évaluation commune et coordonnée entre États membres volontaires, membres du *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) regroupant les 27 pays de l'UE. « La directive européenne relative aux essais cliniques aujourd'hui en discussion devrait pérenniser la VHP et les questions d'évaluation coordonnées alors entre États membres », explique Isabelle Siney (cf. p. 21). Avec l'internationalisation des essais, qui sont de plus en plus conduits hors UE, cette nouvelle mouture devra également répondre à d'autres enjeux émergents, notamment en matière de protection des personnes.



Le dossier d'AMM

DOCUMENT CLÉ DE PREUVE DE QUALITÉ

Le dossier d'AMM est la pièce d'identité du médicament. Il regroupe les preuves précliniques et cliniques d'efficacité et de sécurité du médicament. Il démontre que la chaîne de vigilance et de contrôle mise en œuvre par le fabricant permet d'assurer la reproductibilité de la qualité du médicament.

Au total, ce dossier représente plusieurs dizaines de milliers de pages soumises à l'expertise des autorités sanitaires, qui s'assureront que la balance bénéfice/risque est suffisante et la chaîne de production maîtrisée.

La qualité au cœur de l'évaluation

Les demandes d'AMM sont évaluées par les autorités compétentes sur la base d'un document unique : le CTD (document technique commun), qui est commun à la plupart des autorités de santé dans le monde.

Ce document est constitué de cinq modules dont l'un d'eux (module 3) est dédié à la qualité et contient l'exhaustivité des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini. Il rassemble les preuves du respect des recommandations techniques édictées par le groupe Qualité de l'EMA ou par la ICH : les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les procédures analytiques de contrôle, les études de stabilité... Il décrit de manière détaillée les modes de production, les procédés

de suivi, de contrôle et de validation mis en œuvre tout au long de la chaîne de production, pour chacune des substances actives et pour le produit fini.

Cette partie regroupe également les données relatives à la qualité et à la pureté des excipients utilisés. Princesps et génériques sont traités exactement de la même façon : les éléments demandés pour le module 3 sont strictement identiques dans les deux cas.

Le mécanisme de l'évaluation

Dans le cadre d'une procédure centralisée européenne (cas de la majorité des nouvelles substances actives), l'évaluation du dossier d'AMM relève de la responsabilité du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

Concrètement, comment cette étape se déroule-t-elle ? Le CHMP désigne un binôme rapporteur/co-rapporteur parmi les experts des autorités compétentes des États membres. Ces évaluateurs vont alors rédiger deux rapports successifs d'évaluation :

¹ Directive 2011/62/UE et directive 2001/83/CE.

² Règlement 726/2004.



Un mouvement d'harmonisation internationale

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) est une structure créée en 1990 pour harmoniser la documentation relative à l'évaluation réglementaire des produits de santé.

Elle regroupe notamment l'UE, le Japon et les États-Unis.

Elle a publié plus de 50 guidelines décrivant les conditions techniques à respecter pour le développement et l'enregistrement des médicaments. Résultat de ce mouvement d'harmonisation, les critères d'évaluation sur lesquels est fondée l'AMM d'un médicament sont quasiment identiques pour la majorité des pays occidentaux.

Pour aller plus loin

- Procédures de demande d'AMM auprès de l'EMA sur www.ema.europa.eu, rubrique Regulatory > Human medicines > Regulatory and procedural guidance
- Bonnes pratiques de fabrication sur www.ansm.sante.fr rubrique Activités > Élaboration de bonnes pratiques > Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain

▪ le premier permet d'établir une liste de questions et de demandes de précisions qui sera soumise au demandeur de l'AMM ;

▪ le second prend en compte les réponses apportées et permet de délibérer sur la nécessité de recevoir le fabricant pour une session complémentaire de questions orales. Ensuite, chacun des rapports est soumis à tous les membres du CHMP pour avis. C'est à l'issue de cette procédure, quand les experts auront eu une réponse à toutes les questions posées, que le CHMP émettra une opinion positive ou négative, assortie du rapport d'évaluation final.

Dans ce travail d'évaluation, les experts se fondent sur des critères purement scientifiques, afin de déterminer si les médicaments concernés remplissent les conditions requises de qualité, de sécurité et d'efficacité :

- lorsque le médicament apporte un bénéfice supérieur au placebo ou à un médicament de référence, il est autorisé à condition que les critères de qualité et de sécurité soient remplis ;
- si le médicament apporte un bénéfice équivalent à un médicament de référence, il est autorisé à condition

qu'il présente un meilleur profil de risque et que les critères de qualité soient jugés satisfaisants. Une fois autorisé, le médicament n'a pas une vie figée pour autant et reste sous étroite surveillance. La période post-AMM s'ouvre sur un plan de gestion des risques qui per-

mettra de suivre le comportement du médicament, utilisé à grande échelle. Ensuite, des réévaluations de l'AMM sont planifiées **tous les cinq ans**, ou à tout moment dès lors qu'une inspection, un contrôle ou un signalement de pharmacovigilance le justifie.



Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : garantie de qualité

Les fabricants de médicaments et de substances actives doivent obtenir et renouveler **tous les trois ans une autorisation d'exploitation** : elle est délivrée après inspection de la conformité des BPF sur les sites par une autorité nationale compétente¹. Les pharmaciens de l'industrie tiennent une place essentielle dans le respect de ces spécifications (cf. p. 14-15). Avant une demande d'AMM, le fabricant soumet une notification de présoumission

qui permet à l'EMA² de vérifier la conformité des sites de fabrication à ces exigences et une inspection peut être planifiée. Pour des produits provenant d'un pays tiers, une inspection est nécessaire, à moins que le site n'ait déjà été inspecté dans les trois années précédant la demande. Certains pays non européens, comme la Suisse, le Japon ou l'Australie, ont négocié des conventions de reconnaissance mutuelle d'inspection des BPF.



Les matières premières

UN ENCADREMENT RENFORCÉ

Qu'il s'agisse de substances actives ou d'excipients, les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) doivent apporter la preuve de leur qualité et de leur pureté à travers une partie spécifique du dossier d'AMM.

La législation européenne s'attache à conserver un haut degré d'exigence dans un contexte où les changements mondiaux relatifs à leur production posent de véritables défis aux autorités réglementaires.

Démontrer la qualité des matières premières

Avant même que le médicament n'entre en production, les preuves de la qualité des matières premières doivent être fournies dans le CTD soumis lors de la demande d'AMM.

Elles peuvent prendre trois formes :

- lorsque la substance est présente à la pharmacopée européenne, elle doit être conforme aux spécifications de la monographie. Son fabricant peut faire une demande dans le cadre de la procédure de certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) auprès de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) du Conseil de l'Europe. Ce document pourra ensuite être utilisé pour chaque demande d'AMM concernant un produit contenant cette substance ;

- l'*Active Substance Master File* (ASMF ou *Drug Master File* à l'international) est le document de référence pour les substances actives non inscrites à la pharmacopée européenne ou pour celles n'ayant pas fait l'objet d'une demande de CEP. Il renferme toutes les informations sur la préparation et la qualité du produit ;

- pour les excipients sans monographie, les données propres à leur fabrication, leur pureté et leur contrôle sont précisées dans une partie spécifique du dossier. Lorsqu'ils n'ont jamais été utilisés par ailleurs, des données complètes de toxicologie sont nécessaires.

Chaîne de responsabilité

Pour garantir la qualité des médicaments et lutter contre la contrefaçon, la récente directive européenne 2011/62/UE a imposé un régime d'autorisation aux fabricants, importateurs et distributeurs de substances actives dans l'UE. Ces acteurs ont donc obligation de respecter les dispositions législatives et réglementaires qui s'imposent aux établissements pharmaceutiques ainsi que les dispositions réglementaires issues des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Qui s'assure du respect des BPF

Interview

Susanne Keitel,

Conseil de l'Europe,
directrice de la DEQM



Les sites de fabrication de substances actives couverts par un CEP - dans l'UE et en dehors - font l'objet d'un programme annuel d'inspection de conformité au CEP et aux BPF par la DEQM.

La sélection des sites à inspecter s'effectue sur la base d'un risque spécifique ou de doute. Enfin, les producteurs de produits finis impliqués dans une procédure centralisée sont systématiquement inspectés pour vérification

des BPF par les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'EMA. Au sein de l'EMA, ces programmes font l'objet de coopérations et d'échanges conduits par les représentants des autorités compétentes membres du *Good Manufacturing & Distribution Practice (GMDP) Inspectors Working Group*. Les médicaments commercialisés sont testés selon un rythme déterminé par chaque État membre participant au réseau

européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) que nous coordonnons (cf. p. 14-15). Les produits ayant fait l'objet d'une procédure centralisée à tester sont également sélectionnés après une évaluation du risque. Cette surveillance relève d'une collaboration étroite entre l'EMA, la DEQM et l'OMCL.



dans les matières premières mises en œuvre pour le produit ? Cette responsabilité incombe désormais au fabricant du produit fini.

Ce nouveau cadre se traduit par l'augmentation des exigences attendues par chaque partie prenante de la chaîne de fabrication envers ses sous-traitants, ce qui favorise ainsi le renforcement et l'extension du système global de qualité.

Les autorités nationales compétentes s'assurent du respect de ces exigences lors des contrôles et des inspections qu'elles réalisent sur site autant que de besoin.

S'adapter à l'internationalisation

« La circulation des informations et la coopération des autorités compétentes internationales sont indispensables pour continuer à assurer la même qualité pharmaceutique, à l'heure où les MPUP sont essentiellement fabriquées hors de l'UE », explique Susanne Keitel.

Ainsi, depuis 2011, un programme de coopération internationale sur l'inspection des BPF est animé entre l'EMA, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la *Food and Drug Administration* (FDA, États-Unis) et la

Therapeutic Goods Administration (TGA, Australie). Il permet d'optimiser les ressources et les échanges d'informations à travers des coopérations dans le cadre des inspections des fabricants de substances actives à usage pharmaceutique.

Dans l'UE, la base de données EudraGMP facilite aussi le partage d'informations autour des sites de production : elle regroupe les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation, les certificats de BPF et les informations relatives à la conformité ou non à ces BPF. Cette base a été récemment ouverte à des acteurs clés, comme les autorités d'Australie ou des États-Unis.

Un renforcement de ces dispositifs sera à l'avenir nécessaire pour optimiser le haut niveau de sécurité actuel : les autorités et les organisations professionnelles internationales se sont d'ores et déjà attelées à la tâche (cf. p. 21).

Pour aller plus loin

■ Activités de la DEQM
sur www.edqm.eu



Les process de production

GARANTS DE LA QUALITÉ

La qualité du médicament dépend de la qualité des matières premières, mais également de la qualité du processus mis en œuvre pour façonner le produit fini. Encadrée par une réglementation précise, la fabrication est placée sous l'autorité du pharmacien responsable, qui engage sa responsabilité sur chaque lot produit.

La production à grande échelle nécessite qualité, sécurité et reproductibilité à toutes les étapes de production des matières premières, de formulation du médicament et de conditionnement. Afin de s'assurer que le médicament sera conforme aux exigences, l'établissement producteur met en œuvre un système de management et d'assurance qualité déployé à tous les niveaux de l'entreprise. Les pharmaciens de l'industrie y jouent un rôle incontournable.

Des professionnels engagés et responsables

En France, la fabrication et l'exploitation de l'établissement sont systématiquement placées sous la responsabilité d'un pharmacien. Maillon essentiel de la chaîne de contrôle, le pharmacien responsable organise et surveille les opérations pharmaceutiques de l'entreprise. Pouvant être secondé par un pharmacien délégué, il doit s'assurer que les dispositions légales et réglementaires sont appliquées. Il engage d'ailleurs sa responsabilité civile, disciplinaire et pénale au même titre que le dirigeant de l'entreprise. Chaque acte pharmaceutique, qu'il s'agisse de

production, de contrôle, de qualité, est placé sous la responsabilité directe de pharmaciens adjoints sur lesquels il a autorité.

Dans l'UE, cette responsabilité est placée sous l'autorité d'une *Qualified Person*, dont les compétences sont sensiblement similaires à celles du pharmacien responsable et reconnues par la France.

Une garantie étape par étape

Les responsabilités portées par les pharmaciens à chaque étape de la production motivent le strict respect des exigences faites à l'établissement, que sont :

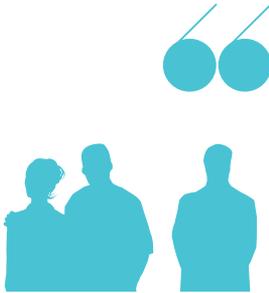
- les bonnes pratiques de fabrication (BPF)¹ : elles attestent que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité et conformément à l'AMM. En pratique, chaque étape de production, de contrôle, de validation, etc., doit être réalisée selon ce référentiel : leurs spécifications sont décrites dans une procédure *Standard Operating Procedure* (SOP) qui décrit les exigences et les modes opératoires à suivre ;
- les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)² : elles garantissent la qualité, la validité et la reproductibilité des

¹ Directive 2003/94/CE.

² Directive 2004/9/CE et directive 2004/10/CE.

Interview

Jean-Pierre Paccioni,
président du conseil
central de la section B



En quoi le rôle du pharmacien responsable est-il central dans la qualité du processus de production ?

Les pharmaciens responsables organisent et surveillent l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise. À ce titre, ils sont et doivent être indépendants. Ils ont en effet un rôle de validation ou d'invalidation de la production. Cette mission, qu'ils assurent au service de la sécurité du patient,

est immuable. D'ailleurs, cette responsabilité existe dans l'ensemble de l'UE : elle est placée sous l'autorité d'une *Qualified Person*, dont les compétences sont sensiblement similaires à celles du pharmacien responsable et reconnues par la France.

Pour aller plus loin

■ Les OMCL sur www.edqm.eu, rubrique Control of medicines > General European OMCL Network ou www.edqm.eu, français, rubrique Contrôle du médicament > Réseau européen général des OMCL

données relatives aux essais de sécurité non cliniques. Dans ce contexte, toute opération de sous-traitance (fabrication, analyse...) fait l'objet d'un contrat écrit entre les deux parties, dans lequel les exigences du donneur d'ordre sont consignées. De la même façon, chaque fournisseur se voit imposer par le fabricant un processus d'agrément, de contrôle et d'audit suffisant pour s'assurer de la conformité de sa prestation aux exigences attendues par les autorités.

De la production à la commercialisation

Pour chaque lot fabriqué, l'ensemble des documents est compilé dans le dossier de lot, qui en retrace l'historique. Ce document central sert de base au pharmacien responsable afin de libérer ou non le lot pour commercialisation. Il engage sa responsabilité sur chacune de ses décisions. Cas particulier, pour les vaccins et les médicaments dérivés du sang (MDS), la décision de libération de lot est placée sous la supervision d'une autorité nationale compétente, qui conduit un contrôle et une revue complète de chaque dossier de lot. Une procédure similaire est imposée aux vaccins et MDS produits hors de l'UE.



Production des génériques : mêmes contrôles, mêmes exigences

Il n'existe aucune distinction juridique entre les établissements pharmaceutiques, qu'ils soient fabricants de médicaments génériques ou de princeps. Les exigences réglementaires et législatives

ainsi que les programmes de contrôle et d'inspection assurés par les autorités compétentes sont donc les mêmes pour l'ensemble de ces établissements.

Contrôle de qualité par les autorités

Les autorités nationales compétentes, comme l'ANSM en France, s'assurent du respect des BPF et des BPC à travers un programme d'inspection spécifique, avec une visite tous les deux ans. La qualité des médicaments commercialisés est contrôlée via le programme d'inspection assuré par le réseau européen

des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), créé par la DEQM en 1994.

Il permet une approche coopérative et harmonisée plus efficace en faisant appel aux compétences spécifiques des autorités nationales compétentes.



Un circuit de distribution

SÉCURISÉ

Ces dix dernières années, la mondialisation du marché pharmaceutique s'est accompagnée d'une explosion de la contrefaçon. Grâce à l'encadrement strict de toutes les étapes du circuit du médicament, et, en particulier, celle de la distribution, la totalité des médicaments distribués dans les officines et les hôpitaux français sont autorisés et conformes aux exigences européennes.

En France, les établissements de distribution ne peuvent exercer que s'ils ont obtenu une autorisation¹ délivrée par l'ANSM sur la base d'une inspection. Cette visite permet de s'assurer que les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG)² sont respectées.

Ce référentiel (cf. interview) a été récemment transposé dans le droit des États membres suite à la récente directive sur les médicaments falsifiés³. Il impose aux établissements distributeurs des exigences sur tous les aspects de leur activité.

Ce texte insiste notamment sur les conditions dans lesquelles est assuré l'approvisionnement, ce qui englobe à la fois la réception, le stockage, la gestion des commandes, les rappels ou retraits de produits ou encore la détection de produits contrefaits. Enfin, il impose aux distributeurs de ne se fournir qu'auprès d'établissements pharmaceutiques autorisés.

Pour fonctionner, ces bonnes pratiques reposent sur un système de gestion de la qualité, de contrôle et d'auto-inspections, placé, là encore, sous la

responsabilité d'un pharmacien. Des inspections sur site sont également conduites par un inspecteur de l'ANSM (cas des dépositaires) ou par un inspecteur délégué par l'agence régionale de santé (ARS) sur ordre de mission de l'ANSM (cas des grossistes-répartiteurs), tous les trois ans.

La contrefaçon ?

Cet ensemble de garanties et de contrôles assure une distribution sécurisée sur la totalité du territoire. Alors que la contrefaçon est un fléau international, aucun médicament contrefait n'a été retrouvé dans le circuit de distribution français. **En France, c'est Internet qui constitue la voie d'entrée des produits contrefaits sur le territoire.** L'encadrement législatif de la vente de médicaments en ligne est donc primordial : la France vient de se doter d'une législation spécifique qui réserve cette activité sous conditions à la profession pharmaceutique⁴. Elle est assortie de bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique⁵.

In fine, le régime d'autorisation et de responsabilité pharmaceutiques mis en œuvre depuis la production jusqu'à la délivrance au patient donne au

¹ Article R. 5124-5 du code de la santé publique (CSP).

² Article L. 5121-5 du CSP.

³ Directive 2011/62/UE.

⁴ Articles L. 5125-33 et suivants, et R. 5125-70 et suivants.

⁵ Arrêté du 20 juin 2013.

Interview

Philippe Godon,
président du conseil
central de la section C

L'actualisation des bonnes pratiques de distribution européennes, qui dataient de l'année 2000, présente trois atouts :

elle renforce la place du pharmacien dans le processus de qualité en mettant l'accent sur l'importance de la formation, indispensable pour assurer la conformité de ces pratiques.

Ce nouveau texte consacre aussi le passage d'une simple assurance qualité à un système de management de la qualité, fondé sur l'amélioration continue des pratiques. Il intègre enfin un chapitre concernant l'activité émergente de courtage, qui consiste dans la vente ou l'achat de médicaments sans détention ou stockage.

Elles sont une garantie nécessaire pour assurer la qualité et l'intégrité des médicaments et pour consolider la lutte contre l'introduction de médicaments falsifiés dans le circuit du médicament.

Ces nouvelles exigences vont permettre d'homogénéiser les pratiques dans l'ensemble des États membres.



circuit du médicament un haut niveau de sécurité. Il permet de limiter largement l'introduction de médicaments contrefaits sur le sol français. Mais les autorités doivent renforcer les dispositifs en place afin de pérenniser cette garantie. Ce travail impose un travail de coopération internationale (cf. p. 20-21).



Distribution et importation parallèles de médicaments

Les importation et distribution parallèles consistent à importer et distribuer des médicaments d'un État membre vers un autre en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant et son distributeur agréé. Elles ne peuvent concerner que les

médicaments bénéficiant d'une AMM nationale dans chacun des deux pays ou d'une AMM communautaire. Les entreprises impliquées dans ces activités ont obligation de les déclarer auprès de l'EMA et de l'agence nationale compétente.

Le conditionnement, outil majeur de sécurité et de qualité

L'internationalisation de la production pharmaceutique et l'augmentation de la contrefaçon médicamenteuse incitent les autorités internationales à renforcer les exigences en matière de traçabilité des médicaments. En France, le code identifiant de présentation (code CIP) à 7 chiffres a été remplacé par un code de 13 chiffres qui permet d'assurer une traçabilité au lot : il intègre les informations concernant le numéro de lot et la date de péremption.

Il est matérialisé sous la forme d'un code 2D Datamatrix, obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2011 sur toutes les unités de vente de médicaments. À plus long terme, la directive européenne sur les médicaments falsifiés a prévu de développer un système de traçabilité paneuropéen pour lutter, au moyen de la sérialisation de masse, contre la contrefaçon des médicaments. Chaque produit serait doté d'un identifiant médical unique (IMU), permettant une traçabilité optimale, à la boîte.

Pour aller plus loin

■ La vente de médicaments sur Internet sur www.ordre.pharmacien.fr, rubrique Le patient > Vente de médicaments sur Internet en France



La surveillance post-AMM

CONCILIER INNOVATION ET SÉCURITÉ

Les médicaments mis sur le marché via le circuit officinal ou hospitalier français comportent toutes les garanties nécessaires de qualité et de sécurité. Lors de leur commercialisation, la vigilance des professionnels de santé est sollicitée : garants de leur bon usage, ils ont aussi pour devoir d'alerter les autorités lorsque le rapport bénéfice/risque du médicament à grande échelle semble s'écarter de celui démontré lors des essais cliniques.

Une fois commercialisés, les médicaments restent étroitement encadrés. Outre les aspects liés à la qualité du produit (cf. p. 14-15), la sécurité des patients est aussi régulièrement surveillée. Les premières années de commercialisation sont déterminantes, puisqu'elles permettent d'apprécier si le bénéfice du médicament utilisé à grande échelle est conforme à celui qui était attendu.

Des évolutions récentes

Au cours des vingt dernières années, différentes affaires sanitaires ont prouvé que le système en place était perfectible. La France et l'Europe tentent de remédier à cet enjeu de sécurité, tout en évitant de ralentir l'accès à l'innovation thérapeutique. Plusieurs évolutions récentes ont ainsi vu le jour :

- **Un plan de gestion des risques (PGR)** doit désormais accompagner chaque demande d'AMM, pour validation par le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (procédure centralisée) ou directement à l'ANSM (procédure nationale). Le PGR peut aussi être imposé par les autorités à des médicaments déjà commercialisés. Il a pour objectif de mieux décrire le profil

de sécurité du médicament à travers des études de sécurité et/ou d'efficacité post-AMM ainsi qu'un plan de minimisation des risques.

- Parallèlement, certaines spécialités (notamment les médicaments biologiques, les médicaments contenant une nouvelle substance active ou faisant l'objet d'études post-AMM) sont inscrites sur **une liste des médicaments sous surveillance renforcée**¹. Il s'agit de médicaments pour lesquels le recul ou les données d'utilisation à long terme sont moindres. L'objectif de cette liste est simple : inciter les pharmaciens et les autres professionnels de santé à déclarer les effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments. Les patients, qui peuvent aussi réaliser ces notifications, doivent en être informés.

- Pour plus de visibilité, tous les médicaments concernés voient **un triangle noir inversé (▼)** apposé sur leurs résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notice. Cela ne signifie pas pour autant que ces produits sont dangereux, mais qu'ils font l'objet d'une attention particulière. Si le PRAC le juge nécessaire, une spécialité déjà commercialisée peut aussi y être inscrite.

¹ Si le PRAC le juge nécessaire, une spécialité déjà commercialisée peut aussi être inscrite sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée.

Interview

Évelyne Falip,

directrice de l'évaluation et de la surveillance du risque (ANSM)



En 2011, le champ de la pharmacovigilance s'est élargi à tous les événements indésirables, et la déclaration s'est ouverte à tous les professionnels de santé, aux patients et aux associations de patients. Les

notifications nationales ont donc continué d'augmenter : les centres régionaux de pharmacovigilance ont reçu plus de 38 000 notifications en 2012. La simplification et la dématérialisation des voies de notification vont contribuer à maintenir cette tendance. Les notifications

nationales des États membres alimentent la base européenne Eudravigilance, qui collige leurs données pour une meilleure identification de signaux émergents. Le PRAC contribue à une meilleure évaluation et à une coordination des actions entre États membres. Les évolutions de la réglementation et des pratiques vont donc dans le même sens : mieux évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments.



Pour aller plus loin

- **Rôle et missions du pharmacien en matière de pharmacovigilance et informations utiles pour effectuer un signalement** sur www.pharmavigilance.fr
- **Connaître les dispositifs de surveillance** sur www.ansm.sante.fr, rubrique Activités > Surveiller les produits de santé et les analyses de biologie médicale > Surveillance des médicaments
- **Rôle et missions du PRAC** sur www.ema.europa.eu, rubrique About us > Committees > PRAC

Un suivi étroit au niveau national

Parallèlement à ces dispositifs, l'ANSM conserve ses prérogatives en matière de surveillance des produits de santé. Elle soumet toutes les AMM à une réévaluation du bénéfice/risque après cinq ans de commercialisation. Si la balance est positive, l'AMM est ensuite définitive, sauf si la pharmacovigilance remet en cause la balance bénéfice/risque.

AMM définitive ne signifie pas pour autant que cette autorisation est immuable. En effet, l'ANSM mène parallèlement un programme de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour les produits dont les AMM ont été octroyées selon une procédure nationale avant 2005. Enfin, l'Agence peut à tout moment imposer des études supplémentaires de sécurité et d'efficacité post-AMM, ou encore modifier, suspendre ou annuler une AMM s'il y a un doute sur la balance bénéfice/risque de la molécule. Elle en informe alors le PRAC.

Un suivi étroit au niveau européen

La procédure d'urgence de l'UE en matière de pharmacovigilance est engagée par le directeur général de l'ANSM

dès lors qu'il estime nécessaire d'informer la Commission européenne, l'EMA et les autres États membres de mesures envisagées sur une AMM ou un médicament sur la base d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données de pharmacovigilance.

L'ANSM publie chaque année, sur son site Internet, la liste des médicaments pour lesquels les AMM ont été refusées, retirées ou suspendues, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché en France et dans l'UE.



Concilier sécurité et accès à l'innovation

Certains contextes cliniques lourds ou sans réponse thérapeutique disponible peuvent amener le régulateur à accorder un statut particulier à certains médicaments, qui concilie accès à l'innovation et surveillance :

- **L'AMM sous circonstances exceptionnelles** est accordée pour des indications rares, sous condition pour l'industriel de conduire un programme d'études spécifique.
- **L'AMM conditionnelle** permet à une molécule au rapport bénéfice/risque positif d'accéder au marché pendant douze mois durant lesquels les données d'évaluation manquantes doivent être apportées.

- **L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** est accordée à un médicament en développement lorsque l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques ou par la littérature scientifique. L'ATU de cohorte est assortie d'un protocole d'utilisation thérapeutique qui permet de suivre notamment des données de tolérance du produit.
- Enfin, **les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)** permettent une prescription hors AMM de molécules commercialisées, tout en imposant au laboratoire d'assurer un suivi des patients durant trois ans.

À l'heure de la mondialisation



Médicaments falsifiés : comment les maintenir hors de nos frontières ?

Grâce à la sécurisation de la chaîne du médicament, aucun médicament contrefait n'a été découvert dans le circuit pharmaceutique, jusqu'à présent, en France. Mais le phénomène de la contrefaçon de médicaments explose dans le monde, notamment via Internet, créant de réels dangers pour la santé publique. Depuis plusieurs années, la lutte contre les médicaments falsifiés est donc l'une des priorités des autorités nationales et internationales.

En France, la Direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI) anime à la fois un observatoire des médicaments et un réseau d'experts baptisé Medifraude. En juillet 2013, l'ANSM et la DGDDI ont signé une convention permettant de compléter les termes de leur coopération. Outre l'échelon national, la lutte contre les médicaments contrefaits

ne peut être gagnée qu'à travers un cadre de coopération internationale. Depuis 2006, l'OMS a lancé le groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (Impact), qui facilite la collaboration des gouvernements et des agences nationales, des industriels et des associations de patients et de professionnels de santé dans la lutte contre ce fléau à tous les niveaux (régional, national, international). Les chefs des agences nationales européennes des médicaments (HMA) ont parallèlement créé une plateforme HMA-WGEO, à laquelle collaborent des membres européens des douanes, de la police et de l'inspection du médicament : elle a pour objectif de lutter contre le commerce illicite de médicaments sur Internet.

Les opérations Pangea permettent de prolonger ce travail : menées annuellement avec le soutien d'Interpol depuis 2008, ces opérations donnent lieu, partout dans le monde, à des saisies et des arrestations simultanées concernant des médicaments falsifiés ou illicites.



Plus récemment, la convention Medicrime du Conseil de l'Europe, ouverte à la signature en 2011, constitue le premier outil pénal international de lutte contre les médicaments falsifiés. Le texte définit la nature des infractions concernées et pose un cadre de coopération internationale entre les différentes parties prenantes (autorités sanitaires, police, douanes...). La France a immédiatement signé cette convention et doit la ratifier début 2014.

Pour maintenir la pression contre ce fléau dans le futur, deux considérations auront une importance grandissante : la première est de développer une législation et une réglementation adaptées pour encadrer la vente de médicaments sur Internet, vecteur majeur de diffusion de ces produits illicites. La seconde est le développement d'outils technologiques de traçabilité qui rendront la falsification plus difficile ou plus facilement repérable.

Essais cliniques : quel contrôle avec la délocalisation des essais cliniques ?

Le phénomène de globalisation n'épargne pas la recherche clinique. L'Europe en souffre, au bénéfice de l'Asie et de l'Amérique du Nord. Le nombre de demandes d'autorisation d'essai clinique au sein de l'UE a ainsi baissé de 25 % entre 2007 et 2011 (Organisation de coopération et de développement économiques, OCDE). Le phénomène est complexe et multifactoriel : ralentissement économique, baisse de l'innovation, coût de la recherche,

mais aussi concurrence des pays en développement parfois au détriment des exigences scientifiques et éthiques. Si elle a constitué une avancée importante pour la sécurité, la validité éthique et la fiabilité des données des essais conduits dans l'UE, la directive européenne régissant les essais cliniques (2001/21/CE) serait aussi en cause : sa transposition dans le droit des États membres a engendré une réglementation disparate, lourde et complexe pour les promoteurs, avec des démarches administratives simultanées dans chaque État membre visé, sans coordination sur l'évaluation ou le calendrier. Par ailleurs, la délocalisation des essais peut avoir une influence sur la qualité des données issues de cette recherche.

Le Parlement européen souhaite restaurer l'attractivité et la compétitivité de l'Europe en matière de recherche clinique tout en s'assurant que les garanties éthiques sont suffisantes, notamment lorsqu'une partie des données sont recueillies hors de l'UE. Il a établi un règlement en cours de discussion législative. Applicable tel quel, ce règlement

aura l'avantage d'éviter la nécessité de transposition, responsable de la disparité législative constatée entre États membres.

L'objectif est d'harmoniser la procédure entre États membres, de renforcer leur coordination et de rendre le système décisionnel plus efficace, tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les patients. Si ce texte n'est pas encore finalisé, ses grandes lignes sont toutefois arrêtées : mise en place d'un dossier de demande d'autorisation harmonisé, portail unique de demande, procédure rapide d'extension d'un essai à d'autres États membres, optimisation des délais de réponse selon la gradation du risque de l'essai...

En termes de transparence et d'éthique, le projet de règlement veut rendre obligatoires la rédaction de synthèses détaillées des données issues des études et la vérification des critères éthiques appliqués pour les données collectées hors de l'UE, qui devront être suffisamment précises et étoffées. L'application du texte, après discussion et vote, est attendue pour 2016-2017.

...

Le Parlement européen souhaite restaurer l'attractivité et la compétitivité de l'Europe en matière de recherche clinique tout en s'assurant que les garanties éthiques sont suffisantes.



Médicaments falsifiés, essais cliniques, matières premières et ruptures d'approvisionnement à l'heure de la mondialisation



...

Matières premières : comment continuer à garantir la qualité ?

En vingt ans, les chaînes de production des matières premières à usage pharmaceutique se sont dispersées à l'échelle planétaire. Aujourd'hui, 80 % des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont produites hors de l'Espace économique européen (EEE). Une situation liée à la délocalisation des sites de production de l'Europe vers l'Asie (Chine, Inde) sur des arguments de coût et de contraintes réglementaires.

Ce phénomène peut avoir une influence sur la qualité des médicaments et la sécurité des patients. En conséquence, les autorités internationales cherchent à faire face à ces bouleversements en renforçant leurs contraintes réglementaires et en optimisant leur travail de coopération. En Europe, les évolutions législatives favorisent ainsi le renforcement du rôle de l'EMA dans de nombreux

aspects relatifs au médicament : pharmacovigilance, sécurisation du circuit du médicament... Ce mouvement de renforcement de la coordination internationale s'opère entre les autorités nationales compétentes via l'EMA et leurs homologues issus de pays tiers. Parallèlement, elles travaillent également avec des institutions internationales comme l'OMS, l'OCDE ou des structures internationales telles que l'ICH ou le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S). À travers elles, des référentiels harmonisés ou similaires sont développés autour des exigences de qualité de production. Elles sont secondées par des démarches engagées par des structures représentatives régionales (UE, Asean, Mercosur, Cemac...).

Depuis peu, les autorités sanitaires internationales développent des programmes de partage d'informations et de coopération sur l'inspection des établissements producteurs, dans un but d'optimisation de moyens : l'Europe coopère notamment avec l'OMS, la FDA (États-Unis) et la TGA (Australie).

Les bases de données EudraGMP et EudraGDP sur la conformité des installations aux BPF et BPDG facilitent aussi la circulation des informations concernant la conformité et les conclusions issues des visites sur site. Enfin, des programmes plus larges englobent la question de la qualité des matières premières pharmaceutiques dans la sécurisation du circuit du médicament, corollaire de la lutte contre les médicaments falsifiés (cf. question spécifique).

Ruptures d'approvisionnement : sont-elles inévitables ?

Depuis quelques années, les ruptures d'approvisionnement s'accroissent en France, et plus largement dans le monde, et concernent indifféremment les médicaments hospitaliers ou officinaux. Le phénomène est préoccupant et potentiellement dangereux pour la santé des patients exposés, qui ne peuvent poursuivre leur traitement normalement.

25%

C'est la baisse du nombre de demandes d'autorisation d'essai clinique au sein de l'UE entre 2007 et 2011.

80%

des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont produites hors de l'Espace économique européen (EEE).

2006

Lancement du groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (Impact).

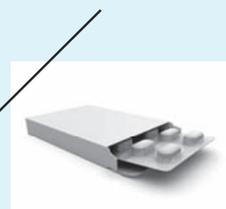
Les organisations professionnelles et les associations de patients tirent la sonnette d'alarme.

Le problème repose d'abord sur une nouvelle donne économique : le marché des fabricants de matières premières comme de produits finis est devenu très concentré, de telle sorte que tout aléa de production ou constat de non-conformité peut être critique. Il s'est aussi délocalisé dans des pays tiers où la production et l'acheminement des produits peuvent être rendus difficiles par le contexte géopolitique ou une catastrophe naturelle. L'augmentation des contraintes réglementaires ou la diminution de rentabilité économique peuvent aussi conduire un fabricant à stopper la production de certaines substances actives ou médicaments. Enfin, le développement des importations/exportations parallèles et de nouveaux marchés du médicament au niveau mondial réduit la disponibilité globale de certaines spécialités ; la gestion en flux tendu des approvisionnements de chacun des maillons de la chaîne du médicament accentue encore le risque de rupture.

Si la tendance semble inexorable, les autorités nationales et internationales s'attellent au problème pour mieux répondre à ces situations de crise et pour y apporter des solutions correctrices acceptables. Les coopérations internationales seront essentielles. L'EMA a ainsi mis en place un plan d'action 2012-2015 : parce qu'une large partie des ruptures d'approvisionnement sont liées à des non-conformités, elle propose notamment que les exploitants conduisent une analyse du risque de leurs process de fabrication afin d'en identifier les points critiques sur lesquels apporter des propositions d'amélioration. Elle souhaite également développer les coordinations internationales autour de l'information sur les ruptures et des bonnes pratiques de prévention et de gestion de ces incidents.

Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, avec les autorités sanitaires et les acteurs concernés, développe un pilote expérimental d'échange de flux d'informations entre les acteurs via le DP-Rupture.

L'EMA souhaite développer les coordinations internationales autour de l'information sur les ruptures.





Pour aller plus loin...

Sites Internet de référence



www.ec.europa.eu/health

Site de la Commission européenne, page santé publique

>>> Appréhender le cadre européen en matière de santé publique

La page « santé publique » du site de la Commission européenne propose une vision globale de la politique européenne en matière de santé : état des lieux, législation et base juridique, actions de l'UE et projets concernant la santé humaine, la promotion et la prévention de la santé, l'organisation des soins et la législation des professionnels...

Concernant les produits de santé, le site offre une vue d'ensemble synthétique des exigences européennes en matière d'AMM, de BPF, de pharmacovigilance... Il renvoie vers les textes législatifs en vigueur.



www.ansm.sante.fr

Site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

>>> S'informer en temps réel de l'actualité du médicament, des alertes sanitaires et des ruptures de stock

Le site de l'ANSM synthétise les activités de l'Agence et les exigences réglementaires et législatives imposées aux fabricants de produits de santé. Il propose un répertoire des médicaments et des essais cliniques autorisés et des établissements pharmaceutiques ayant l'autorisation d'exercer. Il délivre en temps réel un flux d'informations concernant la sécurité : ruptures de stock, retraits de lots et de produits ainsi que toute autre alerte sanitaire.

À noter : le site du ministère de la Santé propose également un flux d'informations concernant les alertes sanitaires : www.sante.gouv.fr/alertes-sanitaires.html



www.leem.org

Site du LEEM (Les entreprises du médicament)

>>> Identifier les différentes étapes dans la production d'un médicament

Le site du LEEM résume les différentes étapes de la vie du médicament et propose un certain nombre de données concernant l'économie du médicament et des biomédicaments, en France et en Europe.

Le site propose aussi un état des lieux de la prise en charge des principales pathologies, résumant également les pistes de recherche en développement.



www.ema.europa.eu

Site de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

>>> Suivre l'actualité européenne en matière d'évaluation et de surveillance des médicaments

Le site de l'EMA compile l'ensemble des exigences faites aux fabricants en matière d'AMM, de pharmacovigilance, d'inspection... Il décrit aussi le fonctionnement et l'organisation de l'Agence dans ses différentes missions. La rubrique Find medicine permet de rechercher et de consulter les RCP ainsi que les synthèses des rapports européens publics d'évaluation (EPAR) pour tous les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure centralisée d'enregistrement. Elle propose également les rapports d'évaluation des médicaments vétérinaires et des médicaments à base de plantes.



www.edqm.eu

Site de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM)

>>> Mieux comprendre le cadre européen en matière de qualité du médicament

La DEQM est une direction du Conseil de l'Europe. Le site web permet de mieux connaître les travaux de la Direction en matière de mise à disposition et de respect des normes officielles de la pharmacopée européenne, des normes relatives à la fabrication et de contrôle qualité des médicaments. Elle développe également des normes dans le domaine de la transfusion sanguine et des transplantations d'organes. Le site propose une rubrique spécifique dédiée au réseau des OMCL qu'elle coordonne. Il propose aussi plusieurs bases de données : la pharmacopée européenne (payant), les certifications CEP, la classification légale des médicaments en matière de leur délivrance (Melclass).



www.who.int

Site de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

>>> Avoir une vision globale de la santé publique dans le monde

Le site de l'OMS propose une synthèse des différentes problématiques de santé publique dans le monde. Il donne accès aux rapports conduits par l'Institution et propose des informations concernant les programmes et les événements conduits par l'OMS dans le champ de la santé.

BESOIN D'UNE INFORMATION DE RÉFÉRENCE ?

L'Ordre met à portée de clic 4 sites Internet clés



www.meddispar.fr



www.cespharm.fr

- Plus de 1 000 spécialités référencées
- Une veille permanente sur les évolutions réglementaires
- La possibilité de rechercher un médicament à partir de son code CIP ou de son nom commercial
- La liste des médicaments en libre accès

- Des supports d'information et d'éducation variés (affiches, brochures, dépliants, etc.) à télécharger ou à commander gratuitement
- Les dernières actualités en matière de santé publique
- Un agenda répertoriant toutes les manifestations de santé à venir



Un quiz pour tester vos connaissances



La possibilité de recherches thématiques dans les sites sélectionnés par le Cespharm



www.eqo.fr

- Un questionnaire d'évaluation pour connaître les points forts et les opportunités d'amélioration
- Une base de connaissances regroupant des outils pratiques
- La possibilité d'enrichir cette base de connaissances en proposant des contributions

 **Un glossaire du vocabulaire de qualité**



www.pharmavigilance.fr

- Un espace dédié pour déclarer les effets indésirables d'un médicament
- Les indications utiles pour faire remonter ces informations auprès des autorités compétentes
- Des fiches complètes sur les vigilances existantes

 **Un glossaire sur la vigilance**

Glossaire

A

AMM : autorisation de mise sur le marché
p. 1, p. 4, p. 7, p. 8, p. 10, p. 11, p. 12, p. 14, p. 17, p. 18, p. 19, p. 24, p. 25

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
p. 5, p. 6, p. 7, p. 8, p. 9, p. 11, p. 16, p. 18, p. 19, p. 20, p. 24

ARS : agence régionale de santé
p. 16

Asean : *Association of Southeast Asian Nations* / Association des nations de l'Asie du Sud-Est
p. 22

ASMF : *Active Substance Master File* (ou *Drug Master File* à l'international) / dossier confidentiel de la substance active
p. 12

ATU : autorisation temporaire d'utilisation
p. 19

B

BPC : bonnes pratiques cliniques
p. 8, p. 9, p. 15

BPDG : bonnes pratiques de distribution en gros
p. 16, p. 22

BPF : bonnes pratiques de fabrication
p. 10, p. 11, p. 12, p. 13, p. 14, p. 15, p. 22, p. 24

BPL : bonnes pratiques de laboratoire
p. 14

C

Cemac : Communauté économique et monétaire d'Afrique centrale
p. 22

CEP : certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne
p. 5, p. 12, p. 13, p. 25

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use* / comité des médicaments à usage humain
p. 10, p. 11

CIP : code identifiant de présentation
p. 17, p. 26

CPP : comité d'éthique de protection des personnes
p. 8

CSP : code de la santé publique
p. 4, p. 16

CTD : *Common Technical Document* / document technique commun
p. 10, p. 12

CTFG : *Clinical Trials Facilitation Group*
p. 9

D

DEQM : Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé
p. 5, p. 12, p. 13, p. 15, p. 25

DGDDI : Direction générale des douanes et droits indirects
p. 20

E

EEE : Espace économique européen
p. 7, p. 22, p. 23

EMA : *European Medicines Agency* / Agence européenne des médicaments
p. 7, p. 9, p. 10, p. 11, p. 13, p. 17, p. 18, p. 19, p. 22, p. 23, p. 25

EPAR : *European Public Assessment Report* / rapport européen public d'évaluation
p. 25

F

FDA : *Food and Drug Administration*
p. 13, p. 22

G

GMDP : *Good Manufacturing & Distribution Practice*
p. 13

H

HMA : *Heads of Medicines Agencies* / chefs des agences nationales européennes des médicaments
p. 20

I

ICH : *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use* / Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme
p. 8, p. 10, p. 11, p. 22

Impact : *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* / groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux
p. 20, p. 23

IMU : identifiant médical unique
p. 17

L

LEEM : Les entreprises du médicament
p. 24

M

MDS : médicament dérivé du sang
p. 15

Mercosur : *Mercado Comùn del Sur* / Marché commun du Sud
p. 22

MPUP : matière première à usage pharmaceutique
p. 12, p. 13

O

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
p. 21, p. 22

OMCL : *Official Medicines Control Laboratories* / laboratoires officiels de contrôle des médicaments
p. 7, p. 13, p. 15, p. 25

OMS : Organisation mondiale de la santé
p. 13, p. 20, p. 22, p. 25

P

PGR : plan de gestion des risques
p. 18

PIC/S : *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* / schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique
p. 22

PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* / Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance
p. 18, p. 19

R

RCP : résumé des caractéristiques du produit
p. 18, p. 25

RTU : recommandation temporaire d'utilisation
p. 19

S

SOP : *Standard Operating Procedure* / procédure opérationnelle permanente
p. 14

T

TGA : *Therapeutic Goods Administration*
p. 13, p. 22

U

UE : Union européenne
p. 7, p. 8, p. 9, p. 10, p. 11, p. 12, p. 13, p. 14, p. 15, p. 16, p. 19, p. 21, p. 22, p. 23, p. 24

V

VHP : *Voluntary Harmonisation Procedure* / procédure harmonisée volontaire
p. 9



Ordre national
des pharmaciens

Ordre national des pharmaciens

4, avenue Ruysdaël - 75008 Paris

www.ordre.pharmacien.fr