



PROPOSITIONS DE L'ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE POUR LA REFORME DE LA LEGISLATION PHARMACEUTIQUE DE L'UE

L'Académie nationale de Pharmacie (AnP) salue la consultation de la Commission visant à soutenir l'évaluation et l'analyse d'impact de la révision de la législation pharmaceutique de l'Union européenne¹. L'AnP, personne morale de droit public français, est membre de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM).

L'AnP comprend près de 560 membres titulaires, correspondants nationaux, membres associés, membres étrangers, et membres honoraires, répartis en six sections selon leur discipline ou secteur d'activité. Elle répond aux demandes des pouvoirs publics et alerte les professionnels de santé et le grand public sur tout sujet de santé publique concernant les médicaments, les dispositifs médicaux et autres produits de santé, la biologie et la santé environnementale. Elle organise des réunions mensuelles ouvertes au public et publie sur son site (<https://www.acadpharm.org>) des rapports et des recommandations couvrant la plupart des chapitres du questionnaire de la Commission.

Le 26 avril dernier, l'Académie a communiqué à la Commission européenne ses commentaires relatifs à la création de l'Autorité de préparation et de réaction aux urgences sanitaires (HERA) dont certains rejoignent les présentes propositions. Compte tenu des dates fixées pour cette consultation, du 28 septembre au 21 décembre 2021, l'Académie a centré ses propositions sur 4 thèmes qui concernent plusieurs objectifs du questionnaire, et nécessitent une réponse groupée à ces questions à savoir :

¹ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revision-of-the-EU-general-pharmaceuticals-legislation/public-consultation_en

- Instaurer une autorisation clinique européenne obligatoire (« IND ») pour les essais cliniques de médicaments relevant de l'EMA.
- Accélérer les procédures de variations aux dossiers d'autorisation selon leur criticité.
- Engager une véritable politique européenne des médicaments essentiels.
- Renforcer l'autorité de la personne qualifiée, notamment pour la fabrication.

Dans la future réforme législative, l'AnP souhaite que l'instrument de la directive reste privilégié, car il permet une bonne adaptation aux réalités sanitaires nationales.

L'AnP se réserve de revenir sur ces questions en fonction du calendrier prévu pour la présentation des propositions législatives de la Commission, au dernier trimestre 2022. Il est souhaitable que toutes nouvelles initiatives législatives, y compris les textes d'exécution, fassent l'objet, outre la vérification du critère de subsidiarité, d'une analyse de leur impact sur l'autonomie et l'approvisionnement de l'Union européenne en médicaments indispensables.

1. Autorisation clinique centralisée (« IND européenne »)

Propositions de l'AnP pour une « IND européenne »
<p>Chapitres du questionnaire de la Commission : Efficacité de la législation pharmaceutique de l'UE ; incitations à l'innovation ; adaptation à l'avenir du cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits ; amélioration de l'accès aux médicaments.</p>
<p>Aspects réglementaires : Modifier les articles 4 (autorisation préalable) et 5 (dépôt d'une demande) du Règlement (UE) N° 536/2014 pour établir une autorisation européenne des essais cliniques pour les médicaments relevant de la procédure centralisée. Modifier le Règlement (CE) No 726/2004 (EMA & procédure centralisée) pour instituer un comité des essais cliniques et un comité d'éthique auprès de l'EMA.</p>

En Europe, les avis scientifiques de l'EMA ont, depuis 1995, marqué un progrès dans le dialogue entre autorités et chercheurs. Ce progrès initial a maintenant atteint ses limites. Ce dialogue mérite d'être mieux structuré afin d'assurer la continuité des évaluations dans le cycle de vie des médicaments relevant de la procédure européenne centralisée, depuis la phase pré-AMM des essais cliniques à la surveillance post-AMM (pharmacovigilance).

La crise de la Covid-19 a démontré que le processus d'évaluation des médicaments bénéficie d'un processus continu, qui doit débiter très en amont du dépôt d'un dossier idéalement complet.

Concernant les médicaments relevant de la procédure centralisée, la cohérence entre les avis scientifiques de l'EMA, les décisions nationales d'autorisation des essais cliniques et les avis subséquents du Comité des médicaments à usage humain est loin d'être assurée, avec d'inévitables délais. Ceci constitue un sérieux handicap pour les firmes innovatrices européennes par rapport à la situation américaine. L'entrée en vigueur en 2022 du système d'information sur les essais cliniques (CTIS) prévu par le Règlement (UE) N° 536/2014 ne garantit pas la cohérence et la continuité entre les procédures nationales et européennes. Le rôle de l'EMA reste cantonné à la gestion administrative du portail du nouveau système, qui de surcroît apparaît trop lourd et trop bureaucratique pour les essais initiés par la recherche universitaire et les petites firmes de biotechnologie.

Les dispositifs « IND » (Investigational New Drug [application]) de la FDA permettent l'unicité des interlocuteurs et la cohérence des décisions depuis la phase I des essais cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché aux USA. Il inclut de façon coordonnée et continue les évaluateurs et les inspecteurs. Il impose aux firmes un schéma mondial de protocoles d'essais, bien avant toute décision européenne. Enfin, il est beaucoup plus réactif pour un besoin thérapeutique fort. Le processus de la FDA est séquentiel, comprenant des réunions d'étape et des réunions thématiques, formelles, avec procès-verbal, et informelles, avec participation des évaluateurs, des inspecteurs et des demandeurs. Ainsi, la FDA peut être rencontrée à toutes les étapes des phases d'essais cliniques, et évite la désynchronisation entre les parties clinique, chimique et contrôles de fabrication.

Le dispositif « Prime » de l'EMA, qui permet d'obtenir un rapporteur précocement pour des médicaments prioritaires constitue certes un progrès, mais seulement pour un nombre restreint de médicaments. Centraliser les autorisations d'essais cliniques pour les médicaments destinés à une autorisation de mise sur le marché européenne serait une avancée bien plus décisive et bénéfique pour la recherche clinique européenne. L'avis scientifique actuel pourrait être maintenu pour la phase « pré-IND ».

À cet effet, il conviendrait de modifier le Règlement (UE) N° 536/2014 sur les essais cliniques pour donner à la Commission européenne, sur avis de l'EMA, le pouvoir d'autoriser tout essai clinique concernant un médicament relevant de la procédure centralisée. Le Règlement (CE) No 726/2004 relatif à l'EMA pourrait instituer un comité des essais cliniques et un comité d'éthique.

Après dépôt de la demande auprès de l'EMA, les rapporteurs de ces deux comités seront de préférence désignés parmi les membres des pays concernés par les essais cliniques envisagés. Des délais stricts d'instruction, les modalités de coordination avec les inspections concernées et les montants de redevances devront être précisés.

Il sera important que l'EMA veille à la continuité et à la cohérence des évaluations depuis l'autorisation centrale des essais cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné. En outre, les procédures devraient être adaptées aux besoins de la recherche universitaire et les petites firmes de biotechnologie. Cette autorisation clinique européenne ne doit pas remettre en cause les procédures d'évaluation des technologies de santé (HTA) en vue du remboursement des médicaments par les organismes nationaux de sécurité sociale.

2. Flexibilité et accélération de certaines procédures de variations

Propositions de l'AnP pour améliorer les procédures de variations

Chapitres du questionnaire de la Commission :

Efficacité de la législation pharmaceutique de l'UE ; incitations à l'innovation ; adaptation à l'avenir du cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits ; amélioration de l'accès aux médicaments.

Aspects réglementaires, adaptation aux exigences ICH Q12 des textes suivants :

Règlement (CE) No 726/2004 (procédure centralisée), notamment ses articles 14 bis, 16 et 16bis.

Règlement (EU) No 712/2012 relatif aux variations.

Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain, notamment ses articles 22 ter, 23 ter, 44 et 45.

Élargir au titulaire de l'AMM la responsabilité des QP (Art 48/49, 52 de la directive) et lui rendre opposables les bonnes pratiques de fabrication, de distribution, etc.

La récente pandémie a montré l'importance de pouvoir rapidement réaliser certaines améliorations nécessaires (sites de fabrication, fournisseurs, méthodes d'analyse, taille de lots, conditions de conservation, etc..) pour mieux s'adapter aux besoins des patients européens et éviter des situations de rupture des stocks.

Le titulaire d'AMM devra soumettre, en amont, aux autorités responsables de l'autorisation de mise sur le marché une documentation incluant l'évaluation des risques liés aux changements critiques ou non-critiques. Le contrôle par un système qualité bien maîtrisé, disponible pour les inspections et sous l'autorité de la personne qualifiée², en sera le garant. Cela devrait permettre une mise en œuvre plus rapide voire immédiate, sans autorisation préalable des changements en fonction de critères objectifs de criticité et de leur maîtrise. Le cadre réglementaire de ces changements aura été validé au préalable par l'autorité de mise sur le marché et sera facilité par un dialogue plus systématique en amont avec les autorités. Ces améliorations vont garantir un meilleur accès aux médicaments et pourront éviter des retards et de possible arrêt de production ou de rappel de lot.

Ces changements sont notamment préconisés par la note explicative (guideline) Q12 du Conseil International pour l'harmonisation des exigences pharmaceutiques (ICH). Pour être opérationnel, ce guideline doit être intégré dans les législations régionales des pays participant à ICH. Les Etats-Unis le Japon et le Canada l'ont déjà mis en application. Il appartient à l'Union européenne de faire de même pour ne pas pénaliser les fabrications sur son sol.

Du fait de la mondialisation, la vérification des études d'évaluation du risque par les autorités nationales en Europe est possible pour les lieux de fabrication faisant l'objet d'une reconnaissance des inspections à l'intérieur de l'UE ou hors de l'UE, suite à des accords avec l'UE. Cette vérification s'avère plus problématique, sauf inspections européennes spécifiques et rigoureuses, pour d'autres pays producteurs, notamment l'Inde et la Chine.

Le développement d'un système international de coopération plus étendu en matière d'inspection devrait être encouragé et soutenu par les parties concernées par ICH pour parvenir à moyen terme à la confiance mutuelle dans les rapports d'inspection. Ceci permettrait la sauvegarde de ressources, faciliterait la mise en œuvre notamment d'ICH Q12 et les échanges indispensables entre systèmes d'inspection.

² En France, le pharmacien responsable, voir chapitre 4

3. Engager l'UE et les parties prenantes dans une politique des médicaments essentiels

Propositions de l'AnP pour une politique européenne des médicaments essentiels

Chapitres du questionnaire de la Commission :

Efficacité de la législation pharmaceutique de l'UE ; besoins médicaux non satisfaits ; amélioration de l'accès aux médicaments ; compétitivité des marchés européens pour garantir des médicaments abordables ; réaffectation de médicaments ; sécurité de l'approvisionnement en médicaments ; qualité et la fabrication des médicaments.

Aspects réglementaires :

Modifier les dispositions ci-après pour faciliter les coopérations transfrontières face aux indisponibilités.

Règlement (CE) No 726/2004 (procédure centralisée) création d'un « comité des médicaments essentiels » chargé de préparer les monographies et de coordonner le recueil des données en liaison avec la Pharmacopée européenne.

Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain : enregistrement simplifié, avec harmonisation accrue pour les médicaments désignés comme « essentiels », y compris les mentions légales.

L'indisponibilité des médicaments a fait l'objet de prises de position publiques de l'Académie nationale de Pharmacie en avril 2013, juin 2018 et juin 2021, ainsi que dans ses commentaires précités du 26 avril relatifs à la création de HERA.

Selon l'Académie, la priorité d'action doit se concentrer sur les médicaments les plus à risque de rupture et dont le manque est susceptible d'entraîner une perte de chance importante pour le patient : les médicaments conventionnels déjà tombés dans le domaine public tels que les anticancéreux, antibiotiques, corticoïdes, curares, antalgiques, sédatifs, vaccins etc., représentant majoritairement les sources de ruptures. La crise COVID a rajouté des tensions supplémentaires (curares, antalgiques injectables, sédatifs, ...). L'AnP a mis en lumière les difficultés liées au manque d'harmonisation des médicaments dits « indispensables » relevant des procédures décentralisées.

En juin 2021, l'AnP avait relevé les multiples différences entre médicaments quasi similaires et non enregistrés par la procédure centralisée :

- Mentions légales et conditionnement (dosages, posologies, formulations des indications et contre-indications).
- Dossiers d'enregistrement : méthodes de dosages, méthodes de fabrication (taille de lots, ...), lieux de fabrication, différence d'excipients. Il faut noter dans ce contexte que la procédure de reconnaissance mutuelle n'a pas suffisamment montré son efficacité pour aboutir à une pleine harmonisation des formulations, contrairement à la procédure centralisée.
- Contraintes nécessaires aux bonnes pratiques de fabrication qui peuvent freiner cette flexibilité et le besoin indispensable d'anticiper les conditions particulières adaptées aux fabrications en situation de crise ou à des transferts nécessaires. A ce jour il n'existe pas ou peu de protocoles de fabrication définis et validés en amont qui pourraient faciliter ces ajustements techniques.

Afin de favoriser les coopérations transfrontières pour faire face aux indisponibilités, le législateur européen pourrait engager l'EMA, les autorités nationales et la Pharmacopée européenne dans une « politique des médicaments essentiels » pour l'Union européenne. Parmi tous les médicaments indispensables, cette nouvelle politique devrait cibler un nombre grandissant de médicaments dits « essentiels » pour lesquels les Etats membres acceptent la nécessité d'une harmonisation plus poussée, dans l'intérêt de la santé publique et d'une plus grande autonomie sanitaire de l'UE.

A défaut de centraliser tous les médicaments relevant de la politique des médicaments essentiels, des mesures³ pourraient être prises pour faciliter et simplifier l'accès de ces médicaments avant et pendant leur enregistrement dans les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

L'EMA serait chargée d'identifier avec les Chefs des agences nationales ces médicaments « essentiels » (médicaments et principes actifs) selon des critères communs sur la base de données disponibles auprès de toutes les autorités

³ *Un précédent en termes d'outils législatifs existe pour les médicaments à base de plantes, bien que la problématique de fond soit tout à fait différente ici.*

concernées, y compris la Pharmacopée européenne. La consultation des industriels, des grossistes et des pharmaciens hospitaliers et de ville, ainsi que des représentants des patients et des sociétés savantes est capitale pour ces travaux.

La Direction européenne pour la qualité des médicaments (EDQM, Pharmacopée européenne, Conseil de l'Europe) a un rôle clé au plan mondial pour assurer la qualité des produits médicaux et de leurs composants. Les monographies de la Pharmacopée sont rendues obligatoires dans la législation de l'UE. EDQM a une bonne connaissance des circuits d'approvisionnement, notamment grâce à des inspections des principes actifs fabriqués dans des pays tiers. Outre l'intensification des liens avec l'EMA, EDQM devrait être pleinement intégrée dans les futurs réseaux d'HERA.

Le programme européen de santé pourrait fournir les importantes ressources nécessaires au partage interactif des données, y compris celles issues de la certification des monographies de la Pharmacopée européenne. Cela pourrait aider la nouvelle Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) à prévenir les pénuries de médicaments essentiels, en détectant et en réagissant rapidement aux situations d'urgence sanitaire.

La politique européenne des médicaments essentiels devrait permettre d'identifier à tout moment les stocks stratégiques existants et de les mutualiser si nécessaire, dans les conditions fixées par les Etats membres intéressés.

L'EMA pourrait collaborer avec la Pharmacopée européenne pour élaborer un plus grand nombre de monographies européennes de médicaments essentiels (produits finis et principes actifs) en standardisant les formulations, les procédés de fabrication, les méthodes de contrôles et les durées de stabilité selon le type de conditionnement. Cette coopération pourrait faire l'objet d'un soutien financier comme celui fourni en son temps par la Commission européenne à EDQM pour la standardisation biologique lors de l'adoption de la directive 89/342/CEE sur les médicaments immunologiques.

Un comité ad hoc rassemblant les partenaires concernés européens et nationaux, situé auprès de l'EMA pourrait définir les éléments standardisés de l'information devant figurer sur le conditionnement et la notice de ces médicaments y compris une notice

électronique. L'usage de la notice électronique pourrait être développé par l'emploi d'un code à réponse rapide (QR code).

Les médicaments identifiés comme essentiels devraient avoir un accès privilégié aux procédures harmonisées des autorisations nationales, telles prévues aux articles 30.1 et 30.2 du Code communautaire pour les médicaments à usage humain.

4. Autorité de la personne qualifiée

Propositions de l'AnP sur l'autorité de la personne qualifiée
Chapitre du questionnaire de la Commission : Qualité et fabrication des médicaments ; sécurité d'approvisionnement ; efficacité de la législation pharmaceutique de l'UE.
Aspects réglementaires : Modifier les aspects suivants de la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain : <ul style="list-style-type: none">• Responsabilité solidaire du titulaire de l'autorisation de fabrication et de la personne qualifiée : articles 46, 48 et 49, 52• Responsabilité solidaire du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (article 6) et de la personne qualifiée pour l'information (article 12) et la pharmacovigilance (article 104).• Responsabilité solidaire du titulaire de l'autorisation de distribution et de la personne qualifiée : articles 77 et 79.

Depuis la directive 75/319/CEE, les bonnes pratiques de fabrication ont considérablement évolué et ont été amplement codifiées au plan européen. Il faut affirmer plus fortement la responsabilité partagée de la direction générale des entreprises, pour ne pas laisser la personne qualifiée seule devant les situations difficiles et sans les ressources adéquates pour remplir son rôle. La responsabilité de la personne qualifiée n'exonère pas la direction de l'entreprise de sa « responsabilité du fait des produits ».

Le titulaire de l'autorisation de fabrication doit posséder un système qualité pharmaceutique intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque

qualité, dont l'efficacité engage totalement la responsabilité de la direction de l'entreprise. Compte tenu de la complexité croissante des procédés de fabrication, la personne qualifiée doit posséder une expérience et des compétences générales en matière de pratiques de fabrication et de gestion du risque qualité au sens de l'article 48 du Code européen des médicaments. Elle doit pouvoir être assistée de personnes justifiant de compétences spécifiques au type de fabrication. Pour pouvoir exercer pleinement son autorité, la personne qualifiée doit avoir accès à toute la documentation et aux ressources nécessaires pour prendre ses décisions en toute indépendance, tout au long du cycle de vie des médicaments dont elle a la charge.

Par analogie, les personnes qualifiées pour l'information et la pharmacovigilance, placées auprès du titulaire de l'autorisation de mise sur marché, doivent avoir accès, en toute indépendance, à toute la documentation et aux ressources nécessaires pour pouvoir exercer pleinement leur autorité. Leur responsabilité personnelle n'exonère pas la direction de l'entreprise de sa responsabilité générale « du fait des produits ».

Il en va de même pour la personne qualifiée chargée de la mise en œuvre des bonnes pratiques de distribution des médicaments.

Face à une crise sanitaire telle que le Covid-19, les pharmaciens en France ont joué un rôle décisif, depuis la fabrication, la distribution en gros jusqu'à la dispensation à l'officine ou à l'hôpital.

Au niveau industriel, le législateur français a voulu que l'exercice de la responsabilité pharmaceutique soit assumé à chaque étape par une personne nommément désignée, le pharmacien responsable, interlocuteur privilégié des autorités pour toute question en lien avec la qualité et la sécurité de la mise à disposition des médicaments. Le pharmacien responsable de l'industrie a une position lui permettant de décider personnellement, en toute indépendance et en connaissance de cause. Dirigeant ou codirigeant de l'entreprise pharmaceutique, il engage sa responsabilité personnelle. Il a autorité sur l'ensemble des personnes impliquées dans les activités pharmaceutiques : fabrication, publicité, information médicale, pharmacovigilance, suivi et rappels de lots, distribution et stockage, importation, exportation, autorisation de mise sur le marché, étiquetage, conditions de transports, etc.