



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

« **Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique** »

Séance thématique

Mercredi 20 avril 2011 de 9 h 30 à 17 heures

Compte rendu

Accueil par Pr Henri-Philippe HUSSON, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Introduction générale

Thierry BOURQUIN, Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie

Cette séance thématique est issue d'un groupe de travail de la Commission des Affaires européennes, piloté par Agnès ARTIGES, Secrétaire générale de l'Académie, que je tiens à remercier.

Nous aborderons d'une part les problématiques de qualité posées par le développement du phénomène de la mondialisation laquelle va croissante tant pour les principes actifs que pour les excipients et d'autre part, les conséquences et les incidences sur la santé publique engendrés par ces défauts de qualité.

On voit ainsi l'apparition d'une part, de sous-standards et de falsifications et d'autre part, une augmentation des risques de pénurie avec des conséquences pour le traitement des patients.

Le sujet des contrefaçons sera exclu car il nécessite en lui-même une séance complète.

Nous n'aborderons pas non plus en propre la question des ruptures de stocks de médicaments.

Nous finirons cette journée par une table ronde que nous avons voulu la plus active possible avec pour but de définir des recommandations très concrètes pour améliorer le contrôle de cette chaîne de fabrication et de distribution.

« Impact de la mondialisation sur la qualité des principes actifs et les conséquences potentielles sur la santé publique : difficultés rencontrées par les industriels du médicament et les fabricants de matières premières, les pistes de travail »

Georges FRANCE, Vice-Président, Quality Strategy Global Quality Operation Pfizer, représentant l'industrie des médicaments, Membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie et David SIMONNET, Président du groupe Axyntis, représentant l'APIC

La mondialisation correspond à l'intensification des échanges et des flux à l'échelle mondiale qui débouche sur la création d'un espace, de plus en plus intégré, avec des acteurs globaux.

La mondialisation est à l'œuvre sur le marché pharmaceutique et des matières premières à usage pharmaceutique (MPAP). La pression sur les prix et les coûts a entraîné une délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques.

Si le marché est global, la chaîne de production des matières premières est fragmentée et les centres de décision et de contrôle sont de plus en plus découplés des nouveaux lieux de production. Le bilan risques/opportunités de ces tendances est devenu défavorable au point de menacer la santé publique. Les risques de pénurie et de falsification nécessitent un renouvellement des moyens et des méthodes en œuvre en matière de contrôle et de politique qualité. Les actions concernent autant les autorités privées que les autorités publiques et nécessitent une réelle coopération entre les pays développés et les pays émergents.

La mondialisation : irréversible, mais en cause.

Dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique, la première mondialisation contemporaine a débuté en 1989 et s'est poursuivie jusqu'en 2006. Les pays développés ont importé des produits à la compétitivité améliorée, ce qui a eu pour conséquence une désinflation des coûts leur permettant de poursuivre leur spécialisation sur des activités intenses en innovation.

Ce modèle a volé en éclats avec la crise. Désormais les prix des produits importés augmentent et par ailleurs les pays occidentaux se retrouvent dans une situation de moindre croissance économique.

Le marché pharmaceutique est depuis longtemps un marché mondialisé, du fait même des coûts de développement d'un médicament nouveau. Le secteur pharmaceutique est le premier investisseur privé mondial en recherche et développement (20%).

Le marché pharmaceutique est un marché de plus de 700 milliards de dollars. Il est encore dominé par les 3 grandes zones ICH communément dénommé « Triade » (80%) du marché, avec le Japon (10%), l'Europe (29%), les USA (40%) même si la croissance de ce marché repose désormais à 25% sur les pays émergents. En 2011, les BRIC (Brésil Russie Inde et Chine), la Turquie, le Mexique, la Corée du Sud égalent le top 5 Europe ; la Chine dépasse le Royaume-Uni et l'Allemagne.

Le marché pharmaceutique présente la particularité d'être un marché très concentré. Les 10 grandes firmes internationales (Pfizer, Merck & Co, Novartis, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Astra Zéneca, Roche, Johnson&Johnson, Lilly, Abbott) représentent 45 % de ce marché. Les 10 premiers médicaments représentent environ 10 % du marché mondial.

Le modèle de la mondialisation est en crise, notamment avec l'arrivée de nouveaux pays au stade de développement avec, dans les vingt à quarante prochaines années, une croissance et un développement qui va concerner 2 milliards et demi à 3 milliards d'individus.

On assiste donc à un bouleversement inédit de la hiérarchie des puissances. Ce qui est nouveau, c'est l'ampleur et l'accélération de cette mondialisation au cours des dernières années. La mondialisation n'est pas un modèle à remettre en cause. Elle demeurera un vecteur de progrès sur le long terme mais l'ampleur du phénomène pose problème. Les changements ont été plus rapides que la capacité à faire face à ces changements.

Dans le précédent modèle, le marché des matières actives était très captif. Les sites de fabrication des matières actives étaient majoritairement proches des sites de fabrication des médicaments et étaient la propriété des mêmes opérateurs.

Sur ce marché des matières premières pharmaceutiques, on assiste dorénavant à la croissance du marché libre et un déclin du marché captif. Sur un marché global équivalent à 76 milliards de dollars, le marché libre représente 45 milliards, le marché captif 31 milliards (chiffres 2009). Ce transfert progressif vers le marché libre s'explique par le fait que le médicament est un bien mondial aux coûts croissants :

- ✓ d'une part, l'évolution du coût d'une molécule innovante a été considérable entre la fin des années 70 et les années 2000 - Développer un nouveau médicament représente un investissement d'1 milliard de dollars.
- ✓ d'autre part, il existe une pression sur les finances publiques donc sur le financement des systèmes de santé, lesquels ont du mal à faire face à l'augmentation des coûts des médicaments innovants. Dans les pays de l'OCDE, les dépenses totales représentent 9% du PIB moyen. Or, les prospections montrent qu'il va falloir consacrer de 3,5 à 6 points de PIB supplémentaire à la santé d'ici 2050 (OCDE).

Ces deux évolutions expliquent la pression sur les coûts de fabrication qui invite à la délocalisation des sites de production.

Par ailleurs, avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets (6% du marché global de l'année n-1), les génériques représentent une part croissante du marché pharmaceutique et renforcent cette pression sur les coûts.

Tout invite ainsi à la délocalisation des lieux de production des matières actives à usage pharmaceutique, à la recherche du moindre coût. Et ce phénomène s'est également amplifié depuis dix ans avec la complexification des synthèses des matières actives, lesquelles nécessitaient autrefois en moyenne 3 à 4 étapes tandis qu'aujourd'hui il s'agit souvent d'une vingtaine d'étapes, les groupes pharmaceutiques accélérant l'externalisation d'étapes de synthèse et/ou cédant des sites de production à des sous-traitants.

Les coûts de main d'œuvre sont environ 55 % moins importants en Chine que dans la Zone ICH (Japon ; Europe ; USA). Ainsi, à ce jour, 80 % des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont fabriquées hors de l'Espace économique européen (source EMA). Et le phénomène est le même aux USA. Ainsi, alors que le marché pharmaceutique mondial se concentre à 80 % au niveau des pays occidentaux, les substances actives pharmaceutiques sont, quant à elles, produites essentiellement en Chine et en Inde, avec pour conséquence une perte d'indépendance considérable pour les pays de la zone ICH.

La fragmentation de la chaîne de valeur accroît de plus en plus la complexité du marché des principes actifs pharmaceutiques. C'est au tour maintenant des sous-traitants occidentaux de sous-traiter la production d'intermédiaires de synthèse.

Cet éclatement de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique induit un **découplage entre le centre de décision de la politique qualité, les autorités de contrôle, le marché et la zone de production**, avec deux risques majeurs :

- ✓ d'une part, **risque de pénurie** : la sécurité de la fourniture de principes actifs n'est plus assurée, notamment ne prend pas en compte **les risques géopolitiques** (exemple récent entre Chine et Japon) **ni les risques naturels**, 50 sites de chimie pharmaceutique sont à l'arrêt suite au Tsunami au Japon, la Chine concentre 40 à 50 pour cent de la production des principes actifs génériques du marché européen.
- ✓ d'autre part, **risque de sécurité sur la qualité des produits**, possiblement non assurée : à titre d'exemples
 - sur le seul second semestre 2010, le Conseil de l'Europe (DEQM) a suspendu 14 certificats de conformité (CEP) à la Pharmacopée européenne et en a retiré 5 : 75 pour cent d'entre eux correspondaient à des sites localisés en Inde ou en Chine,
 - seulement une centaine de sites a été inspectée par la FDA pour plus d'un millier de sites de fabrication de principes actifs situés en Chine et en Inde,
 - les sites européens sont inspectés en moyenne 5 fois plus que les sites chinois ou indiens

De plus, on constate une importante croissance des coûts cachés et une hausse des prix. L'écart de prix entre la zone occidentale et la zone asiatique s'est considérablement réduit depuis dix ans (40/50% -> 20/30%).

Le risque de falsification s'est accru avec ses conséquences sur la qualité (50 pour cent des médicaments contrefaits seraient falsifiés et 1 pour cent à 3 pour cent des médicaments vendus via une filière légale seraient falsifiés).

Face à cette augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés, dont la Communauté européenne a pris conscience, le « Paquet pharmaceutique » (Proposition de directive du parlement européen et du conseil modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source) constitue une première réponse.

Cette directive va imposer aux fabricants de médicaments de devoir, par eux-mêmes ou par le biais d'un prestataire avec lequel ils auront contracté, vérifier que leurs fabricants et distributeurs de matières actives pharmaceutiques respectent bien les BPF et BPD. Il est ainsi prévu que la *confirmation écrite* du fabricant de médicaments devra attester que le fabricant d'API (Active Pharmaceutical Ingredient) respecte les BPF.

Le renforcement des inspections par les autorités compétentes des États membres sera un deuxième moyen d'action.

Mais, on peut craindre d'emblée que ces mécanismes soient insuffisants. Il existe un millier de sites chimiques en Chine et Inde et environ 3 à 6000 sites fabriquant des intermédiaires de synthèse. Vu le nombre, il est illusoire de croire qu'ils pourront être tous inspectés.

La question des matières premières à usage pharmaceutique importées en provenance de pays tiers extérieurs à l'Union européenne constitue le maillon faible de cette directive. Les professionnels de la fabrication des matières premières pharmaceutiques jugent ces mesures insuffisantes et souhaitent que soit mise en place une inspection obligatoire par des inspecteurs de l'Union européenne avant importation.

Pour notre part, nous considérons qu'il serait utile :

- ✓ de déployer les dispositions prévues par le guideline ICHQ10
- ✓ de dresser une cartographie des risques de pénurie (notamment pour identifier les situations de monofourniture) pour imposer au minimum un approvisionnement « dual ».
- ✓ de diligenter des audits en Chine et en Inde pour tous les fournisseurs
- ✓ de mieux valoriser la politique qualité des industriels de la filière
- ✓ de favoriser le renforcement des moyens consacrés à la qualité, par exemple, en créant un crédit impôt qualité ?

La santé est un bien public mondial (tel que le définit l'économiste Joseph STIGLITZ). Au même titre que l'éducation, la santé représente un investissement en capital humain essentiel pour la croissance économique des pays en développement. Sans investissements en système de santé, l'espérance de vie est trop courte pour permettre d'accumuler suffisamment de capital pour enclencher une spirale positive de développement.

La croissance des marchés pharmaceutiques des BRIC (en moyenne depuis 5 ans de 15% par an) crée un besoin d'innovation, d'amélioration de la politique qualité appliquée à la santé. La demande croît à mesure que les revenus et le niveau de vie croissent et l'on assiste à une convergence BRIC-Triade (enjeux pour le G20). C'est une occasion exceptionnelle d'établir de nouveaux partenariats plutôt que de se réfugier dans un protectionnisme activiste.

« *Les excipients : les défis actuels et à venir* »

Patricia RAFIDISON, *Dow Corning – The International Pharmaceutical Excipients Council Europe (IPEC) Federation Chair*

Les matières premières à usage pharmaceutique sont aujourd'hui produites et utilisées à l'échelle mondiale. Les excipients font partie de cette classe historique d'ingrédients qui est la plus utilisée en volume dans les médicaments, et malgré tout fait l'objet de trop peu d'intérêt dans la chaîne de valeur de l'industrie. Ils contribuent pourtant à la qualité et la sécurité des patients, et leurs fonctions multiples sont essentielles à l'efficacité des traitements.

Il y a de grandes similarités entre la problématique décrite précédemment pour les matières actives et celle des excipients.

Je vais me centrer sur les mesures que nous avons essayé de prendre pour fédérer les actions.

L'IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) est une fédération créée il y a 20 ans, en réponse et à la demande du groupe de discussion des Pharmacopées européenne, japonaise et des États-Unis pour harmoniser les normes de ces Pharmacopées, permettant ainsi d'éviter des doublons de contrôle. Composé de fédérations des trois régions de la Triade : IPEC Americas, IPEC Europe et IPEC Japon (JPEC), cette organisation a pour vocation de faciliter et développer le dialogue entre les fournisseurs et les clients et notamment de lever les incompréhensions existantes entre eux.

On doit saluer la création récente ou prochaine d'un IPEC Chine et d'un IPEC Inde.

Les orientations actuelles d'IPEC sont de :

- ✓ continuer à gérer les attentes réglementaires (Pharmacopée, BPF, audits...)
- ✓ promouvoir l'innovation.

Contrairement aux principes actifs, il faut bien comprendre qu'il n'existe pas une industrie spécifique de l'excipient pharmaceutique. Il s'agit de transfert d'usage, par exemple de l'usage alimentaire ou de l'usage cosmétique à l'usage pharmaceutique.

Il n'existe pas non plus de données économiques sur les excipients à usage pharmaceutique. On parle de 3 milliards. En termes de valeur, c'est sans aucune mesure avec le marché que représentent les matières actives à usage pharmaceutique.

Pour les excipients nous sommes donc en présence d'une grande diversité des firmes (de très grosses firmes jusqu'aux toutes petites). Parfois les fournisseurs « d'excipients » ne savent même pas qu'ils « fournissent » l'industrie pharmaceutique.

Le problème de la chaîne de distribution (supply chain) est identique à celui décrit pour les matières actives pharmaceutiques. Il est même plus important, car il existe une pléthore de fournisseurs et aussi de revendeurs. Connaître l'origine des produits est donc difficile. Pour les utilisateurs finaux, il n'y a pas du tout de transparence. C'est parfois un vrai défi que d'arriver à déterminer la réelle origine du produit. A contrario, les fournisseurs ne savent pas toujours qui ils fournissent.

La réponse réglementaire doit protéger le public et le patient. Certes, on assiste actuellement à l'émergence de règles mais elles ne sont pas harmonisées. Or, la réglementation doit rester adaptée : car beaucoup de fournisseurs seraient amenés à arrêter certaines productions face à une inflation de règles qui ne feraient qu'augmenter les coûts, sans qu'il y ait, en face, un marché solvable (avec pour conséquences des pénuries potentielles). Or, le discours et la pression concurrentielle sont davantage à la diminution des coûts qu'à l'augmentation des tarifs.

Il faut donc se garder d'aborder l'excipient en termes réglementaires comme on aborde la question des matières actives pharmaceutiques. Il serait inapproprié d'ajouter le terme « excipient » au corpus réglementaire des matières actives pharmaceutiques. Il faut éviter une surenchère et réfléchir à des mesures appropriées qui éviteront des blocages.

Au sein de l'IPEC, nous pensons que des mécanismes volontaires sont les plus adaptés, avec des mécanismes de certification des excipients.

Il faut aussi trouver un mécanisme pour une mise en commun des outils, car le coût des audits est très lourd pour les audités. Par exemple il serait impossible d'absorber 1000 audits par trimestre, parce que l'on sert 1000 fabricants de médicaments.

Le projet de certification par une tierce partie a maintenant un nom, « Excipact », et nous développons un logo qui sera une marque distincte et mémorable tout à fait distincte d'IPEC. L'initiative « Excipact » a débuté en mai

2008 avec EFCG (European Fine Chemical Group) et l'IPEC en Europe. Elle réunit aujourd'hui 5 associations du commerce :

- ✓ FECC - European Association of Chemical Distributors
- ✓ IPEC - Americas
- ✓ IPEC Europe
- ✓ PQG - Pharmaceutical Quality Group (UK)

Les objectifs du projet Excipact sont les suivants :

- ✓ être accepté par toutes les parties prenantes
- ✓ être international (avec des certificats acceptés au niveau mondial)
- ✓ être pragmatique et évolutif (s'appuyer sur des guides et des normes existantes)
- ✓ être simple, facile à comprendre et à appliquer pour toutes les parties prenantes

La version révisée de l'annexe GMP est maintenant terminée et une version a été présentée à la FDA aux fins de commentaires lors d'une réunion qui a eu lieu auprès de l'agence à la fin de Février 2011. La FDA participe activement à l'élaboration de cette norme.

En conclusion :

- ✓ L'environnement commercial des excipients est de plus en plus complexe. Les exigences réglementaires pour les excipients sont souvent non adaptées et non harmonisées.
- ✓ La réglementation applicable aux matières actives a un impact sur les excipients mais elle n'est pas pertinente dans la plupart des cas.
- ✓ La certification par une tierce partie est certainement le moyen de réduire les coûts et d'augmenter la fiabilité de l'offre.

« Contrôle des circuits : impact communautaire, nouvelles notions 'pedigree' (traçabilité décrite chez l'industriel) pour les circuits de substances actives. »

Isabelle CLAMOU *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), Scientific, Technical & Regulatory Affairs*

En décembre 2008 la Commission européenne a lancé une proposition communément connue sous le nom de « paquet pharmaceutique », qui à la suite de plusieurs rapports et négociations, successivement sous les présidences tchèque, suédoise, espagnole et belge, vient d'aboutir à l'adoption par le Parlement européen d'un projet de directive concernant la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source. Cette directive, modifiant le code communautaire des médicaments à usage humain va générer le développement de nombreuses mesures visant à sa mise en œuvre par les industriels et les autorités compétentes.

La directive introduit de nouvelles obligations dans le domaine des matières premières et de nouvelles obligations incombant aux fabricants de médicaments quant au contrôle de la chaîne d'approvisionnement de ces dernières. La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement est renforcée par de nouvelles responsabilités incombant à la « personne qualifiée ».

La directive européenne à la fois formalise des mesures existantes et introduit de nouvelles dispositions pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement du médicament en 'amont' (matières premières) et en 'aval' (produits finis) : elle introduit la définition de « médicament falsifié » et de nouvelles responsabilités pour le Titulaire de l'autorisation de fabrication et la « personne qualifiée » (en France le pharmacien responsable).

Si le processus législatif a débuté en décembre 2008, un accord politique n'a été atteint qu'en décembre 2010. La directive est attendue pour juillet 2011. Les délais de 18 mois pour la transposition nationale et de 24 mois pour les mesures relatives à l'importation vont constituer de véritables défis pour les États membres.

Quelles sont les mesures clés dans le domaine de la qualité ?

- ✓ la directive impose des BPF (bonnes pratiques de fabrication) pour les excipients, des BPD (bonnes pratiques de distribution) pour les substances actives.
- ✓ les fabricants, importateurs et distributeurs de substances actives basés dans l'UE devront se déclarer auprès des autorités compétentes (l'information sera centralisée dans la base de données EUDRA GMP).
- ✓ des mesures pour l'importation de substances actives dans l'UE sont prévues : établissement de liste de pays pouvant exporter des substances actives dans l'UE, s'ils répondent à certaines exigences et pour les autres pays, confirmation écrite par les autorités locales du respect des BPF associés à la conduite d'inspections.

Il est prévu une liste de pays tiers exportateurs, avec lesquels un accord de reconnaissance mutuelle existera (ARM). Si le pays ne figure pas sur la liste, l'importateur devra fournir une attestation d'équivalence des BPF. Il existe une clause de sauvegarde : si une substance active est essentielle, l'inspection d'un état membre pourra se déplacer et inspecter le site étranger.

Visiblement l'Europe a voulu forcer de destin. Le « paquet pharmaceutique » constitue un défi pour chacun, industriels et autorités.

« Le système réglementaire de l'Union Européenne et le rôle de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de santé (DEQM) »

Susanne KEITEL, Conseil de l'Europe, Directrice de la DEQM, Correspondante européenne de l'Académie nationale de Pharmacie.

La mondialisation, la délocalisation de la production des principes actifs de l'Europe et des Etats Unis vers l'Extrême Orient, la fragmentation de la chaîne de distribution placent les autorités réglementaires face à de nouveaux défis pour assurer leur mission de protection de la santé publique.

La DEQM est une organisation internationale développée dans le cadre du Conseil de l'Europe. C'est une organisation majeure qui protège la santé des consommateurs de l'Europe permettant le développement, la mise en œuvre, le contrôle de l'application de normes qualité pour des médicaments utilisables en toute sécurité. Ces normes sont reconnues comme référence scientifique dans le monde entier. La Pharmacopée européenne (Ph Eur) est juridiquement contraignante dans les États membres européens qui ont signé la convention (37 états membres, dont les 27 de l'UE).

Par ailleurs, la DEQM qui est l'éditeur de la Pharmacopée européenne élabore aussi des lignes directrices et des normes dans le domaine de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes et de la santé des consommateurs.

La Pharmacopée européenne concerne ainsi non seulement les 37 états membres signataires, mais aussi des Pays tiers partenaires. La Ph Eur, qui comporte près de 3 000 normes, est une référence officielle au service de la santé publique. C'est une exigence pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Elle est applicable pendant toute la durée de vie des médicaments. Elle est juridiquement contraignante (outil juridique : convention internationale du Conseil de l'Europe) et obligatoire simultanément dans l'ensemble des États membres. Elle facilite la libre circulation des médicaments en Europe. Elle permet d'assurer la qualité des médicaments et de leurs composants produits ou importés en Europe.

La DEQM a une collaboration avec l'OMS (OMS est observateur). Il existe une grande interaction entre les autorités de l'Union européenne et les autorités du Conseil de l'Europe. Il existe aussi beaucoup d'interactions avec les agences nationales comme l'Afssaps en France.

Ces dernières années, la demande croissante en génériques et en médicaments bio-similaires a eu pour conséquence d'augmenter considérablement le nombre de sources. La DEQM joue un rôle essentiel en s'attachant à mettre à jour les monographies de la Pharmacopée européenne, pour prendre en compte toutes les méthodes de synthèse existantes. Les informations recueillies sur les différentes voies de synthèse utilisées et sur les profils d'impuretés observés permettent à la Ph. Eur. de constamment améliorer et adapter la qualité de ses normes à la réalité des produits se trouvant sur le marché européen et mondial.

De plus, la DEQM est très impliquée dans la procédure de certification de conformité, système créé en 1994 et qui est ouvert à tous les fabricants de principes actifs et d'excipients quel que soit le lieu du site de fabrication au niveau mondial. Dans la législation pharmaceutique européenne, le demandeur d'autorisation de mise sur le marché est tenu d'apporter la preuve de l'aptitude de la monographie de la Pharmacopée à contrôler la qualité des substances actives utilisées. La procédure de **certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne** vise à vérifier que la qualité des substances utilisées dans la production de médicaments peut être convenablement contrôlée avec les normes existantes de la Pharmacopée européenne, et donc satisfaire aux exigences de la législation pharmaceutique européenne.

La certification de conformité à la Pharmacopée européenne, de par sa portée mondiale, est reconnue dans toute l'Europe et dans de nombreux autres pays (Canada, en Afrique du Sud, Australie...).

Dans ce cadre, ont été également développées des inspections sur le terrain. Ainsi l'évaluation papier est-elle complétée par une inspection sur site. Le programme des inspections s'opère sur mandat de la Commission européenne en application des Directives de l'Union européenne, notamment pour toute substance présentée comme stérile, il y a une inspection.

La collaboration entre inspecteurs et évaluateurs à la DEQM est bénéfique à plusieurs titres. Elle permet une évaluation « durable » des dossiers de certification en combinaison avec un dispositif d'inspection, une approche holistique grâce à une discussion des problèmes et une communication effective entre représentants de différents pays et des retours d'information et d'expériences importants.

A noter cependant que le fabricant pharmaceutique reste le seul responsable de la qualité des substances utilisées dans son médicament. Il est tenu d'auditer et de qualifier ses fournisseurs.

Comment se situe la qualité des principes actifs par rapport à la mondialisation ?

On constate que la ligne directrice ICH Q7 décrivant les exigences de BPF pour les principes actifs est aujourd'hui en application dans la plupart des pays développés (UE, USA, Australie, Japon, Canada ...). C'est aussi le référentiel pour l'OMS et le PIC/S. En revanche les acteurs clés, sur les territoires desquels se situe une majorité des sites de fabrication tel que l'Inde et la Chine, possèdent leurs propres BPF et outils de contrôle ; plusieurs marchés de pays en développement ont des exigences spécifiques.

Dans ces conditions, la sélection des sites inspectés par la DEQM répond à une approche de gestion des risques, conformément à la note explicative de l'Union européenne EMEA/INSP/GMP/313538/2006.

Ce programme est fixé en étroite collaboration avec les services d'inspection nationaux, à travers le groupe de travail de l'EMA chargé de l'inspection des BPF/BPD. Il est adopté ensuite par le Comité Directeur de la Certification. Il est diffusé auprès des Autorités compétentes de tous les États membres de l'EEE (Espace Économique Européen). Il est ensuite partagé au sein du programme pilote sur les substances actives. Depuis le début de cette procédure, 230 inspections ont été menées dans 26 pays La plupart des inspections sont conduites en Chine et en Inde.

Quelle est la tendance générale en 2010 ? Sur 64 sites examinés, 34 sites ont été inspectés directement par la DEQM en 2010, tandis que 25 sites ont fait l'objet d'échanges d'information entre les services d'inspection de l'EEE et 4 sites ont refusé d'être inspectés ; ces derniers ont vu leur certificat de conformité immédiatement suspendu !

Sur la période 2007-2010, sur une sélection de sites à risques, le pourcentage de sites non conformes se situe entre 18 et 21 pour cent, avec une pointe à 34 pour cent en 2009.

A noter enfin que la DEQM a mis en place un réseau des laboratoires officiels de contrôle (OMCL), permettant une collaboration étroite entre les pays membres, basée sur un système qualité commun. Ce réseau échange régulièrement toute information disponible sur les falsifications et développe une base de données partagée. Ainsi au partage des informations provenant des inspections s'ajoute le résultat des contrôles des OMCLs sur les échantillons de matières premières prélevées.

Je conclurai en disant que la Ph Eur joue un rôle crucial pour assurer un contrôle adéquat des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique. Les exigences de l'UE relatives à la démonstration de conformité aux normes assurent la qualité des produits commercialisés, mais doivent s'appuyer sur des audits / inspections / essais conduits physiquement. Les fabricants de produits finis doivent améliorer leur capacité à sélectionner des fournisseurs d'ingrédients pharmaceutiques conformes aux BPF. Ils doivent les auditer et les suivre en conséquence.

Les inspections restent un outil efficace pour détecter les non-conformités et prendre les mesures nécessaires. Cependant les ressources d'inspections ne sont pas extensibles. Dans un souci d'optimisation, il faut absolument développer les relations et les collaborations internationales. Par ailleurs, une étroite collaboration entre évaluateurs, inspecteurs et OMCL est indispensable.

« *Matières premières orphelines, difficultés d'approvisionnement en matières premières et pénurie consécutive de médicaments : un problème qui s'aggrave pour l'Hopital et les patients* »

Pr Alain ASTIER, Chef de service, Département de Pharmacie et Toxicologie, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie

Le pharmacien hospitalier est de plus en plus fréquemment confronté avec des ruptures d'approvisionnement en médicaments justifiées par des problèmes de fabrication et/ou de pénurie en matières premières. Les récentes ruptures de stock en générateurs de ⁹⁹Tc pour les examens de médecine nucléaire sont ainsi directement reliées à des problèmes récurrents dans la fourniture du ⁹⁹Mo liés à des pannes répétées des réacteurs limités en nombre et vieillissants. La mondialisation, les concentrations industrielles, la recherche accrue des profits ou l'acutisation des contraintes réglementaires, notamment environnementales, induisent la réduction drastique des sources d'approvisionnement en matières premières, conjuguée à leur délocalisation ainsi que l'émergence de matières premières orphelines abandonnées par l'industrie, car jugées non rentables. Cette diminution de l'offre en source

de matières premières rend plus sensible les laboratoires, qui sont de moins en moins leur propre fournisseur, aux conséquences en terme de fabrication de médicament d'accidents technologiques, climatiques ou sociaux. Les conséquences pour les patients sont souvent importantes et contraignent à des alternatives thérapeutiques plus onéreuses ou entraînant des problèmes de toxicité.

« L'évaluation des circuits de fabrication et de distribution par les systèmes d'inspection »

Jacques MORENAS, *Pharmacien général de santé publique – AFSSAPS, Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

Face à la mondialisation des échanges, il est crucial de mettre en place des réseaux efficaces entre régulateurs mais aussi entre régulateurs et industries afin de sécuriser les circuits de fabrication et de distribution des médicaments. Ceci doit s'accompagner d'une montée en puissance significative des systèmes d'inspection des pays dont les fabricants (principes actifs et médicaments) sont aujourd'hui des acteurs majeurs dans ces domaines (Chine, Inde notamment) mais aussi des pays potentiellement en devenir (pays ASEAN, pays du MERCOSUR, ...). Cette présentation explique les modes d'intervention des systèmes d'inspection tout au long des circuits globalisés de fabrication et de distribution des médicaments.

Nous sommes passés, en peu de temps, d'un monde ancien où, dans le même pays, étaient fabriqués à la fois la matière active, les excipients, le produit fini à un monde où les intervenants sont multiples, éparpillés sur toute la planète, avec des circuits complexes.

Quelle est la situation ? On assiste effectivement à une globalisation dans le domaine de la fabrication des médicaments et de leur distribution. La pression économique conduit à rechercher les fournisseurs les moins chers pour tous les composants du médicament. Cette même pression économique (diminution des coûts en matière de Santé Publique), sociale et budgétaire conduit à rechercher les médicaments les moins chers possibles. Nous sommes face à une multitude d'acteurs dans le domaine de la fabrication et de la distribution des médicaments y compris au niveau des Agences nationales de régulation. Et de plus, nous sommes confrontés à une absence d'harmonisation vraie malgré les efforts importants de l'OMS.

Par ailleurs, les périls liés à l'échelonnement des structures d'approvisionnements (géophysiques, économiques, politiques) ont été sous-estimés, l'actualité nous l'a montré. On assiste à une augmentation des fraudes et des contrefaçons des différents composants des médicaments. Et des « affaires » récentes viennent de marquer les populations et les politiques.

La pression du Public (et donc des Politiques) est de plus en plus forte pour avoir des médicaments à risque zéro (même si c'est impossible à obtenir).

De très nombreuses initiatives sont en cours pour essayer de sécuriser l'approvisionnement :

- ✓ le projet IMPACT de l'OMS
- ✓ les nouveaux textes européens (Paquet pharmaceutique)
- ✓ la convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe
- ✓ différentes propositions en matière de traçabilité des lots de médicaments et de sécurité des conditionnements DEQM, Data Matrix, ...
- ✓ les initiatives nationales inter-ministérielles (celle, par exemple, sous l'égide de la Présidence de la république, sur la contrefaçon)
- ✓ les initiatives académiques
- ✓ les initiatives de l'industrie (Consortium Rx 360, ...)

En face de tous ces défis, quelles sont les actions concrètes ? Nous essayons de mettre en place des référentiels harmonisés ou équivalents ou compatibles tels que :

- ✓ pour la fabrication des principes actifs, ICH Q7
- ✓ pour la gestion des risques, ICH Q9
- ✓ pour la mise en place de système de gestion de la qualité, ICH Q10
- ✓ pour la fabrication des médicaments, les guides OMS, Union Européenne, PIC/S
- ✓ pour la distribution des médicaments, le guide OMS des BPD, le guide de l'Union Européenne sur le BPD, bientôt en enquête publique,
- ✓ pour l'inspection des fabricants de principes actifs et de médicaments : les procédures de l'OMS, de l'Union européenne, du PIC/S).

Nous travaillons également à améliorer le partage d'information pour que ce partage soit de plus en plus efficace notamment au niveau des systèmes d'inspection au travers :

- ✓ du groupe de travail des inspecteurs européens,
- ✓ du Comité des Officiels du PIC/S (39 Autorités participantes)

- ✓ de l'OMS via le système de pré-qualification des médicaments (tuberculose, malaria, sida) et des vaccins
- ✓ d'interfaces utiles avec les industriels
- ✓ de la mise en place de la gestion du risque pour la programmation des inspections
- ✓ de la possibilité d'intervenir sur tous les maillons de la chaîne de fabrication/ distribution (courtiers, médicaments importés pour exportation directe, ...)

Quelles sont les actions que nous menons qui améliorent le système ?

- ✓ nous menons des inspections sur tout le cycle de fabrication/distribution du médicament au niveau européen
- ✓ nous menons des inspections des sites de fabrication des pays-tiers (coopération avec la DEQM et l'OMS)
- ✓ nous mettons en commun des informations concernant les fabricants et les distributeurs en gros de médicaments (EUDRAGMP et bientôt EUDRAGDP)
- ✓ nous mettons en commun des informations concernant les défauts de qualité des médicaments et des sites non conformes aux BPF
- ✓ nous partageons les certificats BPF octroyés (API et médicaments)
- ✓ nous partageons des plans d'inspection en matière de principes actifs (initiative EMA/États Membres/DEQM/USFDA/TGA)

On assiste à une montée en qualité des Agences nationales de régulation (ANR) des pays producteurs de principes actifs et/ ou de médicaments via des outils harmonisés/ équivalents/ compatibles, grâce aux actions menées dans le cadre

- ✓ du PIC/S
- ✓ de l'OMS (préqualification des vaccins, développement de système de management de la qualité pour les inspections, ...)
- ✓ des programmes européens pour les pays candidats à l'UE

La formation des inspecteurs est aussi un élément clé du dispositif, avec des actions multilatérales, comme l'initiative EU/ USA sur des inspections conjointes médicaments, et des actions bilatérales comme celle de l'AFSSAPS avec les autorités nationales de régulation :

- ✓ de la Chine (SFDA) et de l'île chinoise de Taipei (TFDA)
- ✓ du Brésil (ANVISA)
- ✓ des pays ASEAN (Indonésie, Philippines, Thaïlande)

Enfin, des actions avec les industriels (Ateliers nationaux de la qualité, avec le LEEM, le GCG (Global Cooperation Group qui est une émanation du processus ICH) avec l'IFPMA (Association internationale des industries pharmaceutiques), des conférences avec les associations PDA et DIA.

Comme vous l'avez vu, beaucoup d'efforts sont faits pour améliorer la situation. Sont progressivement précisés les référentiels utilisés. Les modalités d'organisation et d'actions sont de plus en plus basées sur les principes de la gestion des risques. Les systèmes nationaux, européens et internationaux d'inspection s'organisent pour mener à bien l'évaluation de ces circuits. De nombreux réseaux sont mis en place entre autorités compétentes (groupe de travail européen des inspecteurs BPF/ BPD, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, ...) ainsi qu'avec les structures partenaires comme la DEQM et l'OMS. De nouvelles coopérations internationales bilatérales ou multilatérales existent (Australie, Chine, USA, ...). Les relations régulateur/industrie montent en puissance pour tendre vers un partenariat responsable, efficace et confiant qui est indispensable à la sécurisation des actions et à la lutte contre la contrefaçon et les fraudes.

En conclusion :

- ✓ Ce qui fonctionne
 - Les actions/ relations entre acteurs de terrain comme les ANR, les grandes structures européennes (EMA, DEQM) et internationales (PIC/S, OMS) ainsi qu'avec les associations d'industriels (DIA, IFPMA, PDA, ...).
 - Le constat sur la globalisation et ses risques par ces acteurs.
- ✓ Ce qu'il faut améliorer
 - L'implication des décideurs industriels pour revenir à une vision « santé publique » de la chaîne de fabrication/distribution des médicaments, y compris en termes de relocalisation de sites de production de principes actifs et médicaments essentiels.
 - Une incitation forte des Politiques pour pousser les décideurs industriels dans cette voie.
 - Des organisations moins personnes dépendantes.
 - Il est évident que les acteurs de terrains n'arriveront pas seuls à sécuriser la chaîne de fabrication/ distribution des médicaments. Il doit y avoir une prise de conscience globale de tous les acteurs, y compris les patients.

« La globalisation et son incidence sur les avancées et reculs en matière de garantie de sécurité pour le patient/consommateur français - matières premières minérales et métaux stratégiques : état des lieux et actions de l'État. »

Jean-Marc GROGNET *Sous-Directeur "Industries de Santé, de la Chimie et des Nouveaux Matériaux" DGCIS - Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les matières premières minérales et les métaux entrent dans la composition ou les procédés de fabrication de la majorité des biens consommés dans le monde. La situation d'accès à ces ressources s'est considérablement tendue au cours des dernières années se traduisant par des augmentations impressionnantes des prix de ces matières premières (depuis 2003 hausse de plus de 300% du cuivre, du tungstène, voire de 400% pour le plomb). Ceci est dû en grande partie au développement économique de certains pays comme la Chine, le Brésil ou l'Inde. Par ailleurs, la palette des métaux utilisés dans l'industrie s'est considérablement enrichie. D'une dizaine au début des années 80 on compte aujourd'hui plus de 60 métaux requis par l'industrie. On peut à cet égard citer le Tantale, le Niobium le Rhénium, l'Indium qui ont quitté la paillasse du laboratoire de recherche pour entrer de plain pied dans les procédés de fabrication utilisés dans les unités de production. Certains de ces métaux ne sont produits que sur un nombre de sites très limités rendant certains pays en situation de quasi monopole d'extraction ou de production. Face aux risques que constitue une raréfaction ou un renchérissement de ces métaux stratégiques, plusieurs pays européens dont la France ont engagé des réflexions multipartites et défini une série de mesures pour sécuriser l'accès de leurs industriels à ces matériaux stratégiques.

Il s'agit de métaux dont certains, peu connus du grand public, sont porteurs d'enjeux industriels, notamment pour les technologies impliquées dans le domaine de la croissance verte.

En avril 2010, au niveau de l'État, un plan d'action a été arrêté pour permettre un accès à ces métaux dans de bonnes conditions pour assurer à l'industrie française les conditions de son développement et lui permettre l'élaboration de produits plus vertueux et plus compétitifs.

Ce plan a mis l'accent sur les points suivants :

- ✓ l'amélioration de notre connaissance des métaux stratégiques. Le bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) investira particulièrement dans ce domaine. L'enjeu est que la France puisse cerner son éventuelle vulnérabilité dans les différentes filières considérées, afin d'identifier le cas échéant les moyens d'y remédier ;
- ✓ l'extension de notre connaissance géologique, par des campagnes d'exploration ciblées visant le cas échéant une exploitation raisonnée. Une première campagne aura lieu l'été prochain à Wallis-et-Futuna, dans le cadre d'un groupement associant le BRGM, l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER), et des acteurs privés ;
- ✓ le développement de nouveaux outils d'exploration facilitant l'extraction et la transformation des métaux stratégiques. Ce développement a été confié au BRGM et à l'IFREMER ;
- ✓ la politique de recyclage des métaux stratégiques, qui constitue un « gisement » complémentaire précieux, dont l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) assurera la coordination.

En mars 2011, l'audition publique organisée par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a été l'occasion pour le ministre de l'Industrie, Éric BESSON, de présenter son plan d'action global pour la sécurité de l'approvisionnement en métaux stratégiques. *"La France et l'Europe doivent rester des terres de production et pas seulement des terres de consommation"*.

- ✓ Le plan prévoit la modernisation du code minier, vieux de plus de 50 ans. Il engage aussi une réforme de l'organisation des différents services de l'État compétents pour l'activité minière afin de les décloisonner.
- ✓ La mesure phare a consisté en la création d'un Comité pour les métaux stratégiques (Comes) le 22 mars, présidé par le ministre, et rassemblant les différents services de l'État, les organismes publics du secteur minier et les représentants des industries. Sa mission sera d'améliorer la connaissance des besoins des industriels en métaux stratégiques, d'identifier les ressources les plus critiques, de relancer la prospection minière, d'accélérer la réalisation des projets de recyclage, d'accroître les efforts de recherche et développement pour la substitution de ces métaux et de développer les coopérations internationales nécessaires.

En ce qui concerne les actions au niveau européen, selon le responsable des matières premières à la DG Entreprises et Industries de la Commission européenne, Gwenole COZIGOU, "il y a des synergies possibles" entre le plan d'action français et la stratégie européenne. La Finlande et l'Allemagne ont établi des stratégies similaires. Lors de cette audition, les interventions des experts du secteur ont permis d'identifier les différents obstacles rencontrés par les industriels dans leur approvisionnement en métaux stratégiques. Selon l'ancien directeur de l'École nationale supérieure de géologie de Nancy, Jean-Claude SAMAMA, *"un pays qui aura sécurisé ses*

approvisionnement aura un temps d'avance sur les autres". D'autant plus aujourd'hui que la demande de ces métaux ne cesse de croître. Au niveau global, elle aurait augmenté de 50% entre 2007 et 2012. Cette demande provient notamment des pays émergents et s'explique par le développement des nouvelles technologies.

Comme l'a rappelé le ministre français de l'Industrie, la Chine assure l'approvisionnement de la France en métaux rares à plus de 95% mais exerce un contrôle strict sur la chaîne de production, notamment par le biais de quotas à l'exportation. Le monopole de la Chine lui permet donc de maintenir des prix élevés.

La volatilité des prix s'explique aussi par l'instabilité des pays qui possèdent les ressources minières et avec qui il est parfois difficile de négocier, comme la République démocratique du Congo, selon certains experts.

"Une politique efficace est une politique réactive, décentralisée, avec des moyens financiers élevés et facilement mobilisables. Il faut nécessairement accepter la notion de 'risque'", affirme Jean-Claude SAMAMA.

Les visions américaine et japonaise

Lors de l'audition, Marcel VAN DE VOORDE, professeur à l'Université technologique de Delft aux Pays-Bas, a présenté les visions américaines et japonaises des métaux stratégiques.

Depuis 2002, en raison des tensions avec la Chine et la Russie, les américains ont développé une réflexion sur les besoins en terres rares, leur utilisation dans l'industrie et leur approvisionnement. Néanmoins, "la stratégie américaine [pour assurer la sécurité des approvisionnements] reste très secrète et très difficile à évaluer", précise-t-il.

Par ailleurs, le Japon a une importante consommation de métaux rares mais ses relations avec la Chine ne sont pas très bonnes. Les Japonais ont donc beaucoup investi dans la recherche fondamentale pour parvenir à remplacer ces métaux par des produits de substitution, mais également dans l'éducation et le recyclage.

"Les deux pays ont très peur, la situation pourrait devenir critique dans 5, 10 ou 20 ans", a-t-il conclu.

« La globalisation et son incidence sur les autorités réglementaires en matière de garantie de sécurité pour les patients, et le rôle de l'OMS. Les difficultés rencontrées et à résoudre »

Sabine KOPP Programme lutte contrefaçon des médicaments, Programme assurance qualité et sécurité des médicaments, Organisation mondiale de la Santé

Les changements mondiaux par rapport à la production des principes actifs ainsi que des produits finis posent des nouveaux défis aux autorités réglementaires nationales et régionales dans leur mise sur le marché des médicaments. Ceci concerne non seulement les pays en développement mais également les pays développés avec des conséquences importantes dans leur mission de protection de la santé publique.

Ainsi ont été identifiés comme facteurs facilitant le défaut de qualité voir la falsification des médicaments dans le monde :

- ✓ la négation du problème par les pouvoirs publics, les industriels, les organismes de réglementation, etc.
- ✓ les aspects internationaux de la fabrication et de la fourniture de produits pharmaceutiques difficiles à contrôler car en raison de la fragmentation du marché, ils relèvent d'autorités de différents pays
- ✓ de nouvelles dispositions commerciales telles
 - l'ouverture des frontières aux échanges
 - les échanges dans des zones franches portuaires
 - les échanges passant par plusieurs intermédiaires
 - la promotion et le commerce en ligne

L'OMS a un rôle majeur pour assister les régulateurs des pays membres dans tous les aspects portant sur le médicament, de l'enregistrement des médicaments à sa distribution. Différentes mesures ont été prises par l'OMS afin d'éviter que des produits de mauvaise qualité ou même falsifiés circulent dans des réseaux de distribution divers dans le monde.

Des lignes directrices de l'OMS en matière d'assurance de la qualité des médicaments portent sur le développement, la production, le contrôle de la qualité, la réglementation en matière de qualité, l'inspection, la distribution, en incluant les matières premières pharmaceutiques.

Le système de certification OMS de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international inclut le SMACS (*nouveau système de certification des matières premières pharmaceutiques*) qui prévoit un *Certificat modèle, lorsqu'elles sont inspectées par les autorités nationales* et un *modèle pour l'auto-évaluation de la fabrication des matières premières pharmaceutiques*.

L'OMS a élaboré des Bonnes pratiques de distribution et de commercialisation des matières premières pharmaceutiques, des Bonnes pratiques de distribution des produits, des Bonnes pratiques de stockage.

Une ligne directrice porte sur l'application de l'analyse du risque à la production de produits pharmaceutiques (adoptée en 2001).

Plusieurs lignes directrices sont relatives à la pré-qualification des fournisseurs ou des produits. L'OMS propose également un modèle de système d'assurance de la qualité pour l'évaluation des organismes d'achat, des lignes directrices relatives à l'échantillonnage des produits pharmaceutiques, des lignes directrices relatives à l'homologation des produits médicaux associés en doses fixes.

Quelle est la stratégie opérationnelle de l'OMS ? Elle passe par :

- ✓ l'aide en faveur des États Membres afin qu'ils mettent en place une réglementation pharmaceutique nationale ou la renforcent (sur demande)
- ✓ l'étude des méthodes alternatives pour améliorer le contrôle et le commerce sécurisé des matières premières et des produits
- ✓ la promotion de la coopération et de l'harmonisation entre les pays (p. ex. CIARP)
- ✓ la participation aux efforts d'harmonisation de la réglementation dans les Régions et entre les Régions (dans les 6 Régions de l'OMS)
- ✓ l'aide à la création et à l'évaluation de laboratoires nationaux et régionaux de contrôle de la qualité
- ✓ la formation de personnel à la réglementation des médicaments
- ✓ l'élaboration de manuels et d'outils pratiques
- ✓ la réponse aux demandes nationales et internationales dans le domaine de l'assurance de la qualité des médicaments (p. ex. pour le Fonds mondial)
- ✓ la collaboration avec les parties intéressées et les pays pour lutter contre les médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité

Quels sont les problèmes qui sont apparus ces derniers mois ?

- ✓ Nous avons des inquiétudes au sujet des effets négatifs que la lutte contre la contrefaçon de médicaments pourrait avoir sur les génériques.
- ✓ Nous craignons que les problèmes de contrefaçon soient avancés comme prétexte pour limiter le libre-échange / la concurrence / le commerce parallèle.
- ✓ Nous voyons une augmentation de l'utilisation du terme "médicament contrefait" dans des différends en matière de brevets.
- ✓ Par ailleurs, beaucoup ont des inquiétudes au sujet du coût des mesures techniques, jugé trop élevé, par exemple pour les médicaments en vente libre et les génériques.

L'Assemblée OMS de 2010 a décidé de la constitution d'un groupe de travail composé de pays membres de l'OMS afin d'examiner les activités futures de l'OMS dans ce domaine de l'assurance de la qualité des médicaments (et des substances actives) et son rôle dans le programme IMPACT.

TABLE RONDE

Modérateurs : **Jean-Louis ROBERT**, *Directeur du laboratoire national de contrôle de Luxembourg, Président du « Quality Working Party » - EMA (European Medicines Agency - Londres), Correspondant européen de l'Académie nationale de Pharmacie.* **Thierry BOURQUIN** *Vice President, Chief Quality Officer, Sanofi-Aventis, Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie* et avec la participation de tous les conférenciers.

Table ronde autour des questions posées en matière de gestion des risques :

- ✓ pas assez de réglementations, ou trop d'exigences dans certaines réglementations ou leurs applications ?
- ✓ pas assez de coordination, pas assez de mutualisation ?
- ✓ nécessité de développement de plans de gestion prévisionnelle des risques ?
- ✓ recherche de solutions nationale, européenne et internationale ?

Jean Louis ROBERT : avant d'ouvrir les discussions de cette table ronde, il me revient la charge de résumer en quelques lignes notre journée.

Grâce aux intervenants, nous avons vraiment fait un tour exhaustif des considérations portant sur les problèmes que soulève la mondialisation des échanges commerciaux.

La présentation des schémas de synthèse décrits dans les dossiers d'AMM est de plus en plus raccourcie. Au niveau du groupe Qualité de l'EMA (QWP), la question que nous nous posons souvent est la suivante : où commence réellement la synthèse d'une substance active ? Quelles sont les étapes qui doivent être réalisées selon les BPF ?

La situation est aussi de plus en plus incohérente. La synthèse du paracétamol a été exportée au départ pour en diminuer les coûts. Or, dorénavant le coût du paracétamol, qui n'est plus fabriqué en Europe, augmente.

Que doit-on faire pour éviter la situation présentée par Alain ASTIER : il faut d'abord que les décideurs politiques européens soient informés et très conscients des problèmes liés à la mondialisation. Il faut absolument qu'ils aient conscience des risques stratégiques en termes géopolitiques que fait peser la dépendance de l'Europe vis-à-vis de son approvisionnement en matières premières essentielles. Qu'ils aient conscience des risques de pénurie mais également des risques de perte de compétence sur le territoire européen. L'Europe est devenue totalement dépendante de l'étranger. Nous sommes devenus fragiles.

Le processus de fabrication détermine de plus en plus la qualité des produits. C'est aussi très vrai pour les excipients pharmaceutiques.

La Pharmacopée européenne a été confrontée à la multiplicité des sources. Le rôle de la certification (conformité à la Pharmacopée européenne/ CEP) est très important et aussi en liaison avec l'inspection.

Le professeur ASTIER a vraiment montré les problèmes de terrain rencontrés par les pharmaciens hospitaliers, notamment suite à la pénurie de caryolysine. Il est clair que toute difficulté sur des produits de biotechnologie dont le cycle de fabrication est de 3 mois présente une acuité particulière.

Grâce à Jacques MORENAS, nous avons pu apprécier les progrès déjà accomplis sans bruit, avec la mise en place de nombreuses initiatives de coopération internationale au niveau des inspections. Il reste cependant encore beaucoup à faire notamment pour optimiser les ressources.

Jean Marc GROGNET a abordé un point crucial d'optimisation et de recyclage de métaux rares. Et nous avons pu encore apprécier le degré de dépendance européenne.

Je pense qu'il va falloir définir au niveau politique quels sont les principes actifs indispensables que l'Europe doit avoir à sa disposition (c'est-à-dire dont elle doit maîtriser l'approvisionnement). L'exemple de l'Héparine doit nous alerter. Il n'est plus temps de dire « nous allons y réfléchir », il faut que les instances européennes s'attellent à la question.

Thierry BOURQUIN : nous allons maintenant faire un tour de table pour aborder les questions. Nous allons séparer nos réflexions en deux volets

- ✓ d'abord en abordant l'aspect Qualité des matières premières et du contrôle des fournisseurs : quels sont les avantages de la globalisation ; y-a-t-il encore des avantages à s'approvisionner en Inde ou en Chine ?
- ✓ ensuite, en abordant l'aspect pénurie de matières premières et la question de savoir comment anticiper ces risques ;

QUALITÉ DES MATIÈRES PREMIÈRES ET CONTRÔLE DES FOURNISSEURS

Je voudrais vous proposer que l'on aborde les sujets suivants :

- ✓ avons-nous assez de contrôles en place. Faut-il les renforcer et comment ?
- ✓ disposons-nous d'un dispositif d'alerte efficace lors de l'identification d'un problème de qualité pour réagir le plus possible en amont (ex de l'héparine, et de la délamination du verre) ?
- ✓ disposons-nous de référentiels suffisants que ce soit au niveau des monographies des pharmacopées ou en matière de bonnes pratiques de fabrication, spécialement pour la fabrication des excipients et pour la fabrication des matériaux de conditionnement primaire. Sommes-nous assez harmonisés sur ces aspects ?
Quand pourra-t-on disposer de référentiels harmonisés.

Avons-nous assez de contrôles en place ? Faut-il les renforcer ? Et Comment ?

Georges FRANCE : les industriels n'ont pas pris la mesure des enjeux et de l'ampleur de la globalisation. Certes, il existe au sein des Groupes des structures en place pour gérer les enjeux de qualité soulevés par la globalisation, mais il est clair qu'il y a encore d'importants progrès à réaliser pour mieux maîtriser l'ensemble des acteurs. C'est une question de prise de conscience et une question de moyens à mettre en regard.

Nous sommes placés face à deux types de problèmes: le problème de la qualité des matières actives, avec certains fournisseurs qui travaillent mal mais qui sont de bonne volonté et le problème de la fabrication frauduleuse.

Pour gérer le premier problème, nous pouvons progressivement améliorer, grâce à nos audits, et en promouvant leur mutualisation, la qualité de matières actives livrées par ces fabricants. En revanche, nous avons peu de prise sur le deuxième problème et les industriels du médicament ne pourront le résoudre seuls car nous sommes face à des organisations criminelles. Je crains que l'on n'ait pas encore pris, collectivement, la mesure de ce problème.

Jacques MORENAS : je voudrais revenir sur les mesures de contrôle. On a pu apprécier, ce matin, lors de l'exposé sur le Paquet Pharmaceutique (révision de la directive 2001/83/CE) l'importance des moyens et ressources qu'il va falloir mettre en œuvre dans les prochaines années au niveau européen pour appliquer les mesures de contrôle qui

vont s'imposer. Tant du côté des Autorités sanitaires que du côté des industriels, l'enjeu en termes de moyens est quasiment colossal. Or, il faut mettre en parallèle la diminution des ressources des Autorités compétentes laquelle va avoir un impact pour gérer la mise en place de ces nouvelles réglementations.

Dans ce contexte de contraintes au niveau des moyens, il faut vraiment éviter toute duplication.

C'est un enjeu auquel nous nous attachons au niveau de l'Agence Européenne du médicament (EMA) et du PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) par exemple, pour élaborer des bonnes pratiques de distribution européennes, nous sommes partis du socle OMS et n'avons introduit ensuite que les particularités que nous souhaitions voir développées.

Il faut aussi remettre chacun devant ses responsabilités. Par choix économique, l'industrie pharmaceutique va s'approvisionner dans des pays où les productions sont moins chères, pays où le niveau de bonnes pratiques de fabrication n'est pas en rapport avec nos normes. Depuis plusieurs mois, nous assistons ainsi à une répétition d'incidents qui aboutissent à des pénuries ou des risques de pénurie. Et alors, comme le principe actif est indispensable pour la santé publique, les industriels se défont sur les Autorités compétentes pour que ce soit elles qui soient obligées de décider à leur place d'accepter une moindre qualité pour éviter une pénurie. En quelques mois, nous avons vu fleurir plusieurs cas. Cette situation est anormale. Les Autorités auront de plus en plus des actions « musclées » vis-à-vis des titulaires d'AMM. Ce sont les titulaires d'AMM qui doivent maîtriser leurs fournisseurs. C'est leur responsabilité qui est engagée. On ne peut pas continuer à assister à ce déplacement des responsabilités.

Yves JUILLET : 80 pour cent des principes actifs viennent d'Inde ou de Chine. Ce sont donc deux partenaires clés. Quels sont les coopérations qui sont réellement envisagées entre les Autorités européennes et les Autorités de ces pays.

Jacques MORENAS : Les contacts institutionnels existent. La Chine montre une volonté claire de placer progressivement ses standards au niveau des standards internationaux, notamment en termes d'inspection.

En revanche, pour l'Inde, il existe une volonté très nette de ne participer à rien au niveau international.

Thierry BOURQUIN : Il faudrait donc accélérer l'intégration de la Chine dans le PIC/S.

Alain ASTIER : Pourquoi voir ces délocalisations comme irréversibles ? En tant que praticiens hospitaliers, pour assurer la qualité des soins de patients, nous avons besoin d'assurer l'approvisionnement en médicament essentiels. Il faudrait mettre en place une politique d'incitation industrielle pour relocaliser la production de médicaments essentiels au niveau européen. Il n'est pas normal d'être tributaire de l'Inde pour assurer l'approvisionnement mondial en héparine.

La réponse européenne doit être de redévelopper un tissu industriel qui permette une autosuffisance en matières actives essentielles. Il ne faut pas partir battus. Au contraire, il faut s'indigner et clamer que cette situation n'est pas normale.

David SIMONET : Le jeune groupe chimique que j'ai créé, en France, comprend maintenant 5 usines, 4 sont déjà BPF. Et nous approvisionnons même le marché indien. Nous avons livré 7 tonnes de principe actif à un client indien.

Les coûts fixes diminuent en Europe alors que ces coûts augmentent en Chine (mouvement de balancier). Faut-il attendre le développement d'une politique publique ? Ce serait effectivement positif mais le mouvement est lancé. Je constate que dans les pays occidentaux, on revalorise progressivement la collaboration de proximité. Par exemple, mon groupe travaille maintenant avec un client américain. Certes, il est évident que ce mouvement ne peut se faire que si « le client » accepte de payer un « surplus » pour assurer cette qualité.

Jean-Luc DELMAS : On a décrit une situation qui s'assimile à la Victoire de l'Économie sur la Santé publique. Clairement il faut avertir les pouvoirs publics !

Au plan démographie, nous représentons 10 pour cent de la population mondiale. Il est normal que les pays émergents n'acceptent plus aussi facilement les normes qui viennent de nos vieux pays. Derrière la bonne volonté affichée par les pouvoirs publics chinois, il ne faudrait pas que nous soyons obligés d'accepter des standards de moindre qualité.

Thierry BOURQUIN : Nous avons répondu en fait à la seconde question. Mais attention à ne pas tomber dans une forme de repli sur soi. On ne pourra pas faire non plus sans la Chine, sans l'Inde et l'Indonésie. Cela n'aurait aucun sens. Il faut au contraire en faire de vrais partenaires ayant la volonté de promouvoir des standards de qualité équivalents aux nôtres. Leur population y a droit.

Pour revenir sur la question des contrôles à réaliser. Chez Sanofi-Aventis, nous réalisons annuellement 1500 audits de fournisseurs. En dépit de ce travail important, certains fournisseurs ne sont jamais audités ni même inspectés.

Nous aurions donc certainement intérêt collectivement à développer une collecte des informations permettant de réaliser un « mapping » (cartographie) des fournisseurs en y associant des indices de fiabilité quant à la qualité des produits fabriqués. Nous aurions donc intérêt à partager nos résultats d'audits, et à définir nos campagnes d'audits

en fonction d'une analyse de risque, sur le modèle de l'analyse de risque développée par l'Afssaps pour déterminer ses campagnes d'inspection.

Patricia RAFIDISSON : En ce qui concerne les excipients, les audits sont devenus « un zoo ». Les fournisseurs d'excipients doivent faire face à une inflation considérable du nombre d'audits de la part de leurs multiples clients pharmaceutiques mais, au bout du compte, ces audits sont sans valeur ajoutée. L'intimité entre l'utilisateur et le fournisseur s'est perdue, alors qu'elle est source de compréhension et de qualité. Il faut remplacer ce système très dispendieux par un système de certification bien compris et accepté par tous.

Cependant, personne ne veut faire le premier pas. Il faut que l'on développe des modèles volontaires de certification. Pour que les fournisseurs soient volontaires, il faut qu'il y ait un système d'encouragement pour qu'ils y soient incités officiellement. Il faut que les pouvoirs publics donnent un signe fort et « disent que c'est bien », qu'il s'agit de la bonne direction. Il faut absolument qu'il y ait une discussion sur ce point.

Alain BÉCARD (Sanofi AVENTIS) : Les industriels sont inspectés pour différents motifs. Différents certificats sont octroyés, certificat de la DEQM, « certificat » des autorités inspectrices (diverses autorités européennes, FDA, etc.). Mais toute la question est de savoir si cette multitude d'inspections est utile. Ne pourrait-on envisager de remplacer cette multitude par une unique certification volontaire ?

Jacques MORENAS : Pour les principes actifs, les certificats BPF portent sur les produits et non sur les systèmes. Il n'est donc pas possible de se contenter uniquement d'une certification-système. Effectivement, en ce qui concerne la certification-produit, il faut que nous harmonisions nos pratiques, au niveau des Autorités européennes et c'est en cours. Il était anormal et curieux que certaines inspections d'autorités européennes pouvaient conduire à certifier en 2 jours une soixantaine de produits, alors que, dans le même temps, les inspecteurs de l'Afssaps, qui sont pourtant connus pour leur efficacité, ne pouvaient inspecter les processus que de 2 voire 3 principes actifs au maximum. Nous avons travaillé sur cette question, et nous ne devrions plus constater des distorsions aussi importantes.

J'aimerais revenir sur la suggestion de Patricia RAFIDISSON prônant l'intervention des pouvoirs publics pour la mise en place de la certification notamment des excipients. Là encore, il ne faut pas déplacer les responsabilités. Au niveau des Autorités, nous n'avons pas de moyens extensibles. Au niveau du groupe Inspecteurs à l'EMA, nous devons d'abord nous concentrer sur les objectifs réglementaires qui nous sont imposés par les textes législatifs existants (rédaction des bonnes pratiques de distribution des matières premières, mise à jour de certaines annexes au BPF). Il ne nous appartient pas d'arbitrer entre la vingtaine d'initiatives qui existent au niveau de la certification, d'abord parce que derrière ces différentes initiatives, existent des enjeux d'ordre économique. Il appartient aux industriels d'organiser la filière et d'aboutir à une proposition harmonisée sur laquelle nous pourrions nous pencher.

Henri-Philippe HUSSON : Peut-on préciser ce qui a été dit ce matin concernant l'identification du lieu d'origine du principe actif (PA) ?

Isabelle CLAMOU : Effectivement, il y a eu une proposition lors de la discussion au Parlement du Paquet pharmaceutique sur la possibilité de mentionner l'origine du PA sur l'emballage extérieur des médicaments. Cela n'a pas été retenu car non pertinent, puisque les différentes étapes de synthèse d'une matière active pharmaceutique peuvent être réalisées dans différents pays. Dans ces conditions, comment déterminer quel est le pays d'origine d'une matière ? Est-ce le pays où est réalisée la libération du lot, le pays où est conduite la dernière étape de synthèse ou le pays où est conduite la purification si ces deux étapes sont séparées ?! Quelle est la valeur ajoutée pour le consommateur de disposer de cette information. En revanche, il est important que dorénavant les Autorités aient connaissance, dans le dossier d'AMM, de la localisation de différentes étapes de la synthèse.

Sabine KOPP : C'est une question qui a été également abordée dans le cadre de la négociation des bonnes pratiques OMS relatives à la distribution des matières premières. Cela n'a pas été retenu pour les mêmes raisons. Nous avons plutôt insisté, dans le guide OMS, sur l'aspect traçabilité.

Je voudrais revenir sur le « Certificat de l'OMS ». Attention, il n'y a pas de Certificat délivré par l'OMS : Il s'agit d'un modèle de certification offert aux Autorités pour leur permettre de certifier les médicaments sur leur marché.

Thierry BOURQUIN : Une idée à développer : au niveau industriel, nous devons faire face à de multiples inspections d'Autorités compétentes différentes. Pour les industriels, c'est une perte énorme d'énergie au détriment de l'essentiel, ce temps serait mieux consacré à l'amélioration des processus de qualité. Ne serait-il pas envisageable de mettre en place un système de reconnaissance mutuelle élargi pour éviter toutes ces inspections redondantes.

Par ailleurs, je voudrais insister sur la modification majeure de paradigme que va introduire la mise en application d'ICH Q10. Nous rejoignons le système ISO, ICH Q10 étant très proche d'ISO (« ISO-like »).

Pourquoi ne pas envisager que les Autorités de santé mènent leurs inspections sur le système qualité, sur la base du référentiel ICH Q10. Et reviendrait aux industriels l'audit-produit. Il serait intéressant d'en débattre.

Disposons-nous d'un système d'alerte fiable ?

Jean-Louis ROBERT : Tout le monde se souvient de l'affaire des héparines « chinoises » contaminées par de la chondroïtine sulfate. Rappelons que nous sommes là dans un contexte frauduleux.

On a su *a posteriori*, qu'avant que le problème n'émerge au plan planétaire, un laboratoire de contrôle d'un laboratoire pharmaceutique européen avait détecté une anomalie inexplicable qui lui avait fait décider de ne pas accepter certaines fournitures. Comme il n'y avait pas d'explication à proposer, il lui a semblé difficile de s'en ouvrir aux Autorités. Et de toute façon, la crainte des conséquences pour le Laboratoire que soulève toute information communiquée aux Autorités n'a pas incité la firme à échanger sur ce sujet avec le Laboratoire de contrôle officiel de son État.

C'est donc toute la question des alertes qui se pose. Dans l'absolu, il serait intéressant de prévoir un mécanisme qui permettrait des échanges hors de tout contexte réglementé ou de recherche de responsabilité, surtout avec le développement des fraudes.

Quel mécanisme mettre en œuvre pour permettre ce type de notification en vue d'enquêter sur une matière première ? Quel mécanisme mettre en œuvre pour permettre ce type d'échanges entre les Laboratoires et les Autorités ?

Thierry BOURQUIN : Il est évident que, principe de précaution aidant, les Autorités ne prennent pas toujours de recul et vont prendre immédiatement des mesures drastiques dont l'industriel fera les frais sans raison. Cette attitude rigide ne permet pas un type d'échanges de collaboration industrie-autorités.

Par ailleurs, il est dommage aussi qu'il n'y ait pas d'échange entre industriels eux-mêmes.

Or, nous sommes dans un contexte où la fraude est en croissance, il faut donc s'organiser pour échanger.

Isabelle CLAMOU : Le Paquet pharmaceutique va permettre plus de transparence. Cependant, ne nous voilons pas la face, la Directive régule les bons élèves avant tout. Même si les mesures qui y sont contenues vont compliquer la tâche des fraudeurs, elle ne permet pas, à elle-seule, de surveiller le marché et d'éviter les fraudeurs. Il faudra donc innover. Parmi les mesures qui vont faciliter la surveillance du marché, je voudrais mettre l'accent sur la base de données EUDRA GMP.

La base de données EUDRA GMP va permettre plus de transparence et permettre de construire des relations de confiance entre Autorités et Industriels. Il faut effectivement que dorénavant les Autorités se concentrent sur les possibles mauvaises élèves et les fraudeurs. Il faut arrêter d'inspecter de multiples fois les mêmes bons élèves parce qu'ils ont pignon sur rue. C'est une grande innovation du Paquet pharmaceutique que de mettre en place les moyens qui devront permettre de repenser notre système de contrôle.

L'Agence vient de publier une révision du Chapitre 8 des BPF sur les réclamations/plaintes. C'est une approche basée sur la gestion du risque qualité. Sur la pharmacovigilance, le paquet pharmaceutique a prévu un système équivalent aux inspections BPF.

Jean Denis MALLET : L'industrie a changé. Elle est entrée dans une autre ère. Je suis frappé cependant de constater le retard de la filière pharmaceutique en matière de partage d'information sur les incidents lui permettant de mieux gérer les risques.

Dans le domaine aéronautique, il existe une procédure qui permet un partage d'information. Tout incident même en l'absence de conséquence (par exemple lorsque deux avions ont volé de façon trop proche l'un de l'autre), une enquête est diligentée. Et après toute enquête, qu'il s'agisse d'accidents ou de simples incidents, les conclusions des enquêtes sont ensuite anonymisées et diffusées auprès de l'ensemble des opérateurs. Il faudrait prévoir un système équivalent pour le partage d'information, en direction des firmes pharmaceutiques.

Thierry BOURQUIN : Votre intervention me permet de revenir sur cette question de la difficulté de partage d'information en l'illustrant au travers de l'exemple de la délamination du verre, qui a touché et touche actuellement de nombreux laboratoires pharmaceutiques.

Des cannes de verre, qui répondent aux normes de la Pharmacopée (verre type I, pour préparations injectables) ont été proposées aux Laboratoires pharmaceutiques par des fournisseurs (essentiellement situés en Inde). Or, des défauts qualité sont apparus à l'utilisation dans le temps avec ce type de verre pourtant conforme aux Normes Pharmacopée. Ainsi, suite au soufflage et après remplissage du soluté (seringue ou flacon), en fonction de plusieurs critères (t° de stockage, pH du soluté), peuvent apparaître des particules subvisibles. Ce phénomène a été à l'origine d'un rappel massif de lots de médicaments injectables de la part d'un Laboratoire américain, à la fin de 2010, sans qu'un observateur extérieur n'en comprenne les raisons. Un partage d'information aurait permis d'éviter la répétition de ce problème chez d'autres Laboratoires. Or, ce même défaut a été observé 4 à 5 mois plus tard en France.

Il faut absolument que l'on mette en place un système qui permette un vrai partage de ce type d'alerte, en liaison avec les Autorités.

Pierre-Antoine BONNET : Ce problème pose aussi la question des méthodes d'analyse pour l'investigation des matériaux de conditionnement primaire. Nous avons besoin de développer des méthodes d'investigation plus sophistiquées. Mais là se pose le problème de l'accessibilité de ces méthodes sophistiquées et onéreuses.

De manière générale, il faudrait que soit menée une réflexion sur le contenu des monographies pour qu'il soit possible d'intégrer des spécifications et des essais appropriés à certaines utilisations. En effet, certains excipients vont de plus en plus avoir une part dans l'activité (vectorisation, nanotechnologie) il faut donc prévoir des critères généraux et des critères particuliers pour certains excipients.

PÉNURIE DES MATIÈRES PREMIÈRES : COMMENT ANTICIPER ?

Devons- nous établir une liste des matières actives et d'excipients essentiels ? Devons nous développer des outils pour établir une cartographie des lieux de production des matières premières. Quels sont les outils à développer pour améliorer la situation ?

Isabelle CLAMOU : Ce sont les États membres qui sont compétents en la matière de santé publique. Pourquoi ne pas confier au groupe des Chefs d'Agence la responsabilité d'initier et de piloter ce type d'action.

Jean Louis ROBERT : Selon moi, la DG SANCO doit avoir un rôle à jouer. Il faut que celle-ci soit initiée et pilotée au niveau de la Commission européenne. Elle devrait en être l'initiatrice et le pilote. Elle a un rôle majeur à jouer pour lancer ce type d'initiatives. D'ailleurs, la Commission a bien compris, suite à l'affaire de disponibilité des vaccins H1N1 et devant le manque de solidarité européenne entre États, qu'elle devait intervenir en cas de pénurie pour organiser l'approvisionnement.

Alain ASTIER : A l'instar du Comès créé pour les métaux précieux, en France, il faudrait au moins créer un comité interministériel chargé de cette question ; il faudrait commencer par identifier les principes actifs indispensables, à risque de pénurie. Nous devons promouvoir des Plans stratégiques qui assurent la pérennité d'approvisionnement des sources sur le long terme. Une cartographique (« mapping international ») des sources est indispensable. Nous devons nous assurer qu'il y a au moins une deuxième source d'approvisionnement pour les principes actifs indispensables.

L'Académie nationale de Pharmacie doit tirer la sonnette d'alarme auprès des acteurs politiques. Il faut rechercher les moyens, au travers de mécanismes d'aides publiques ou de mécanismes d'incitation, pour faciliter la relocalisation en Europe de certaines productions majeures, a minima lorsqu'il n'y a pas une deuxième source.

Thierry BOURQUIN : Il faut effectivement promouvoir une deuxième source pour les produits indispensables.

Jacques MORENAS : Suite aux incidents récents et récurrents, l'Afssaps a prévu de demander que soit introduite au niveau de l'annexe 16 des BPF européennes l'obligation pour la personne qualifiée, de prévoir une alternative d'approvisionnement pour le cas où un site ne pourrait plus produire et quand il a une position dominante sur un marché.

Clôture par Thierry BOURQUIN et par Henri-Philippe HUSSON, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Remerciements à l'ensemble des orateurs et participants, devant la densité des échanges et des réflexions.

A partir de toutes les propositions qui ont germé, l'Académie préparera des recommandations, qui seront discutées dans une séance ultérieure.