



La gestion de la conformité des établissements pharmaceutiques de production en France

Manon Quetglas

► To cite this version:

Manon Quetglas. La gestion de la conformité des établissements pharmaceutiques de production en France. Sciences pharmaceutiques. 2021. <dumas-03555360>

HAL Id: dumas-03555360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555360v1>

Submitted on 3 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 9 décembre 2021

PAR

Manon QUETGLAS

Née le 04/03/1996 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**La gestion de la conformité des établissements pharmaceutiques de
production en France**

JURY :

Président : Monsieur Alain NICOLAY

Membres : Madame Véronique ANDRIEU
Madame Isabelle SEYLER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMMES PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Monsieur Alain Nicolay, Président de mon Jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de diriger mon travail.

A Madame Véronique Andrieu, membre de mon Jury pour avoir accepté de diriger mon travail et de m'avoir donné envie de m'orienter vers le domaine des Affaires Réglementaires.

A Madame Isabelle Seyler, membre de mon Jury et ma tutrice d'alternance chez Ipsen, pour m'avoir inspiré ce sujet de thèse et pour ta bienveillance. Je profite également de ce moment pour te remercier pour tout ce que j'ai appris grâce à toi et pour toutes nos discussions aussi bien professionnelles que personnelles.

A l'équipe Qualité Réglementaire d'Ipsen,

A Julie, Mireille et Véronique pour votre bonne humeur quotidienne et votre gentillesse. Merci de m'avoir si bien accueilli au sein de l'équipe, c'est un plaisir d'être parmi vous.

A mes amis,

A mon double Elisa : Pour notre amitié si solide au fil des années ; pour nos fous rires et pour avoir été toujours là. Merci d'être toi tout simplement. Je te souhaite que du bonheur dans ta nouvelle vie même si tu vas beaucoup me manquer !

A ma Rébeck : pour ces belles années d'amitié, pour ta gentillesse et tous ces souvenirs partagés ensemble qui sont loin d'être les derniers !

A Nico et Baïdy, merci pour ces bons moments passés ensemble depuis toutes ces années.

A mes collègues de faculté pour les souvenirs partagés, sans qui ces années d'études auraient été bien différentes.

A Alexandra et Emilie, pour notre amitié et nos discussions sur notre profession commune.

A ma famille,

A ma famille, pour leur amour et leur présence au quotidien.

A mon frère et ma sœur, le pouvoir des 3, je suis fière de la fratrie que nous formons et fière d'être votre grande sœur.

A ma grand-mère et mon oncle pour vos nombreux encouragements et votre bienveillance qui ont toujours été une source de motivation pour moi.

A mon grand-père, mon étoile, à jamais dans mon cœur. J'espère te rendre fier de là-haut.

Le meilleur pour la fin :

A mes parents : Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années d'études (et plus particulièrement pendant la PACES). Merci d'avoir toujours été là et de m'avoir guidé dans la vie. C'est grâce à vous si je suis celle que je suis aujourd'hui !

Je vous dédie ce travail.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations.....	9
Introduction	10
Partie 1 : Réglementation et place de l'établissement pharmaceutique en France.....	12
I. Réglementation pharmaceutique	12
A. Médicament	12
1. Définition.....	12
2. Cycle de vie	12
B. Pourquoi une réglementation ?	14
C. AMM	14
1. Définition selon Directive 2001/83 UE	14
2. Format du dossier d'AMM : CTD	15
3. Procédures de mise sur le marché.....	16
D. Les autorités réglementaires	18
1. En France : L'ANSM	18
2. En Europe : l'EMA	19
3. A l'international.....	19
II. Les Établissements pharmaceutiques en France.....	20
A. Définition.....	20
B. Catégories d'établissements	20
C. Missions.....	23
1. Mission de santé publique	23
2. Obligation d'assurance qualité	24
3. Approvisionnement continu des produits de santé	25
4. Favoriser l'accès aux médicaments	26
5. Respect de l'éthique et transparence	27

6.	Rôle économique	28
7.	Rôle social	29
8.	Limitier les impacts environnementaux des médicaments	31
D.	Établissement fabricant.....	32
1.	Étapes de fabrication d'un médicament.....	32
2.	Place de la France dans la production des médicaments en Europe.....	33
3.	Enjeux de la relocalisation industrielle.....	42
Partie 2 : Contexte réglementaire		45
I.	Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	45
A.	Histoire des BPF	45
1.	Définition.....	45
2.	Objectifs.....	46
3.	Contenu.....	47
4.	Les 10 principes des BPF et les 5M	48
B.	Risques de non-respect des BPF	49
C.	Exigences des BPF	51
1.	Chapitre 2 : Personnel.....	51
2.	Chapitre 3 : Locaux et matériel	53
3.	Chapitre 4 : Documentation.....	54
4.	Chapitre 5 : Production.....	56
5.	Chapitre 6 : Contrôle de la qualité.....	58
D.	Modifications périodiques des BPF	59
II.	Exigences réglementaires relatives aux BPF	62
A.	ICH Q9: Quality Risk management.....	62
1.	Objectif	62
2.	Champs d'application	63
3.	Etapes de la gestion des risques.....	63

B.	ICH Q10: pharmaceutical quality system.....	65
1.	Objectifs.....	65
2.	Champ d'application.....	66
3.	Contenu de l'ICH Q10.....	67
C.	Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot	68
D.	Autres exigences réglementaires : code du travail, législation des entreprises	69
III.	Le pharmacien responsable en France : ses devoirs au sein d'un établissement pharmaceutique de production	70
A.	Statuts	70
B.	Organisation de la responsabilité pharmaceutique	71
C.	Conditions d'exercice	72
D.	Missions.....	73
1.	Certification et libération des lots.....	75
E.	Devoirs et responsabilités	76
1.	Devoirs.....	76
2.	Responsabilités	76
F.	Sanctions.....	77
G.	La mobilisation du pharmacien responsable pendant la crise de la Covid 19	78
	Partie 3 : Gestion des établissements pharmaceutiques de fabrication en France	80
I.	Autorisation d'ouverture	80
A.	Ouverture d'un établissement pharmaceutique fabricant.....	80
1.	Présentation du contexte	80
2.	Composition du dossier	81
3.	Modalités de délivrance d'une autorisation d'ouverture	84
B.	Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication	85
C.	Procédure accélérée d'ouverture d'établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments nouveaux et / ou innovants	85
II.	Modifications	86

A.	Modifications substantielles	86
1.	Contexte.....	86
2.	Contenu du dossier	87
3.	Modalités de délivrance d’une autorisation de modification substantielle.....	88
B.	Modifications administratives	88
1.	Contexte.....	88
2.	Contenu du dossier de déclaration de modifications administratives.....	89
3.	Modalités de déclaration.....	90
C.	État des lieux	90
1.	Contenu du dossier	91
III.	Autorisation d’importation et d’exportation	93
A.	Exportation de médicaments	93
1.	Contexte.....	93
2.	Contenu du dossier	94
B.	Importation de médicaments	95
1.	Contenu du dossier	96
C.	Distribution et importation parallèle.....	97
IV.	Inspections.....	98
A.	Objectifs généraux	98
B.	Différents types d’inspection.....	99
C.	Déroulement d’une inspection.....	99
D.	Rapport d’inspection.....	101
E.	Suites d’une inspection.....	102
F.	Coordination internationale des inspections.....	103
V.	Gestion des établissements pharmaceutiques dans le contexte de la Covid 19....	104
A.	Le rôle clé de l’ANSM et de l’EMA	104
1.	ANSM.....	104

2. EMA	106
B. Continuité des activités pharmaceutiques : secteur stratégique en France	116
C. Mobilisation des établissements pharmaceutiques pour la fabrication du vaccin contre la Covid 19.....	117
1. Développement des vaccins.....	117
2. Production des vaccins contre la Covid 19.....	118
3. Leçons tirées de la pandémie de la Covid 19 pour les établissements pharmaceutiques	121
Conclusion.....	123
Bibliographie.....	125
Liste des illustrations	131
Liste des annexes	132

Liste des abréviations

ACAA : Accord sur l'évaluation de la Conformité et l'Acceptation des Produits Industriels

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARM : Accords de Reconnaissance Mutuelle

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CMS : Concerned Member State

CSP : Code de Santé Publique

CTD : Common Technical Document

DEC : Déclaration d'Exportation Complémentaire

DEI : Déclaration d'Exportation Initiale

EEE : Espace Economique Européen

EMA: European Medicine Agency

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

NMPA: National Medical Products Administration

RMS: Reference Member State

SWOT: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats.

Introduction

Un médicament est un produit particulier dont la qualité, la sécurité et l'innocuité doivent être démontrées tout au long de son cycle de vie. C'est dans cette optique de protection du patient que les établissements pharmaceutiques de fabrication s'assurent de mettre sur le marché un médicament sûr en respectant de nombreux requis et référentiels réglementaires.

Dans ce contexte, ces établissements sont confrontés à de nombreuses exigences notamment en matière de qualité. Les établissements pharmaceutiques constituent un enjeu majeur pour la protection de la santé publique ainsi que dans le parcours de soin des patients. En effet, le médicament fait partie du quotidien des Français : quatre millions de personnes franchissent le seuil d'une pharmacie chaque jour¹. Il est donc indispensable que ces derniers aient confiance en leur traitement. Malheureusement, les pénuries de plus en plus nombreuses depuis 10 ans ainsi que les différents scandales sanitaires ont contribué à renforcer la méfiance des Français vis-à-vis des industries pharmaceutiques. Cela conduirait notamment à une mauvaise observance qui provoquerait entre 8.000 et 12.000 décès chaque année. Il est donc primordial de restaurer cette confiance en mettant sur le marché un produit sûr et de qualité.²

La France possède plus de 271 sites de production couvrant l'intégralité du territoire national, représentant ainsi un chiffre d'affaires de 21,9 milliards d'euros. Outre le côté qualité impliquant la production de médicaments, le secteur pharmaceutique représente des enjeux financiers importants avec un chiffre d'affaires de 60 milliards d'euros.

Du fait de leur importance dans le système de soins et dans la vie économique du pays, il existe un système de contrôle mis en place afin de vérifier leur conformité. Pour cela, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) surveille le marché du médicament en France. Des inspections sont réalisées sur les sites industriels de production afin de préserver l'efficacité et la qualité des médicaments en respectant les réglementations en vigueur.

1 Leem (2020). *Le médicament, un secteur stratégique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/100-questions?q=&hPP=5&idx=questions&p=0&dFR%5Bname%5D%5B0%5D=Le%20m%C3%A9dicament%2C%20secteur%20strat%C3%A9gique>

2 Les échos (2020). *Industrie pharmaceutique : Rétablir la confiance*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-industrie-pharmaceutique-retablir-la-confiance-1167566>

J'ai effectué ma dernière année d'étude de pharmacie en alternance chez Ipsen Pharma Biotech à Signes dans le service qualité réglementaire. Une de mes missions était notamment la participation aux modifications d'établissement de ce site de production qui a inspiré ce sujet de thèse. L'objectif de ce mémoire est d'expliquer la gestion des établissements pharmaceutiques de fabrication en France.

La première partie concerne la mise en place du contexte avec notamment la réglementation et la place de l'établissement pharmaceutique en France. La seconde explique le contexte réglementaire avec l'introduction des Bonnes Pratiques de Fabrication, les autres textes réglementaires en vigueur ainsi que le rôle du pharmacien responsable au sein d'un établissement pharmaceutique. Enfin la dernière partie aborde la gestion de ces établissements en France avec un point particulier sur le contexte dû à la Covid 19.

Partie 1 : Réglementation et place de l'établissement pharmaceutique en France

I. Réglementation pharmaceutique

A. Médicament

1. Définition

L'article L5111-1 du code de la santé publique définit le médicament comme étant : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Un médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres et ne doit pas être considéré comme anodin. Du fait de sa complexité, il obéit à une réglementation stricte tout au long de son cycle de vie.

2. Cycle de vie

La naissance d'un médicament est un processus long et complexe durant une dizaine d'années. Sur 10 000 molécules ciblées au départ, seulement 10 seront sélectionnées comme candidats médicaments et une seule prendra la forme d'un médicament. La figure suivante illustre les différentes étapes nécessaires à l'obtention d'un médicament.

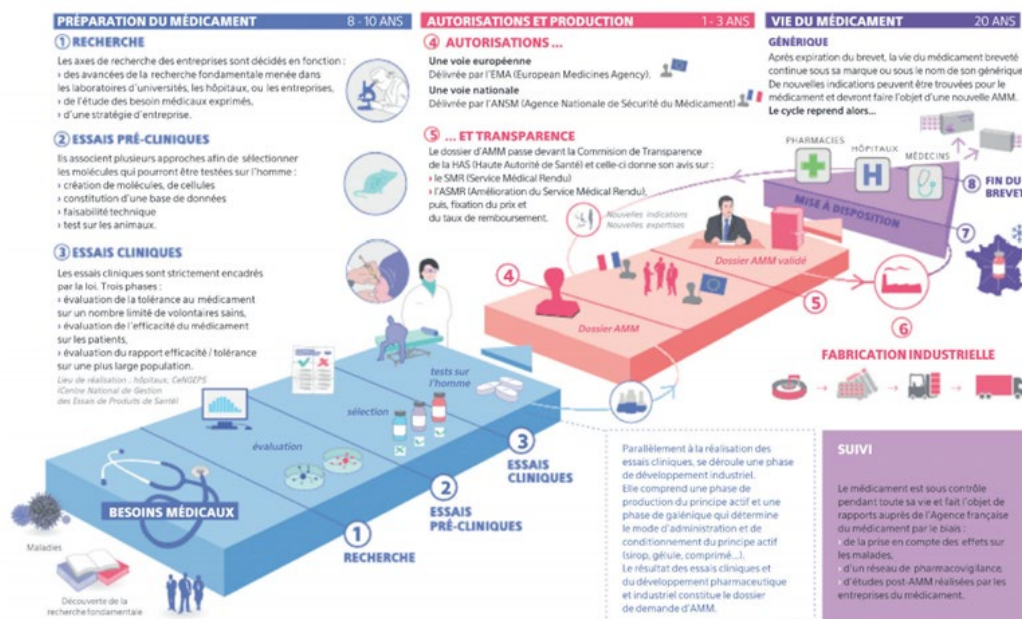


Figure 1 : Développement et cycle de vie d'un médicament (LEEM)

Source : <https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf>

Les premières étapes de préparation du médicament comportent les différentes phases de recherche effectuées (1, 2 et 3). Lors de l'étape (1), l'objectif est d'identifier des molécules pouvant lutter contre une maladie. Ensuite une molécule est sélectionnée et est testée sur des cellules (tests *in vitro*) ou sur des animaux (tests *in vivo*) afin de garantir notamment son innocuité et son efficacité. (2). Enfin, cette molécule est testée sur l'Homme grâce à la réalisation d'essais cliniques pour confirmer son innocuité et évaluer sa sécurité. (3)

Une fois ces études réalisées, l'industriel dépose un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes appropriées (4). Lorsque celle-ci est obtenue, le médicament est commercialisé (5) mais reste tout de même sous surveillance (6).³

De nos jours, les exigences réglementaires concernant les médicaments sont de plus en plus fortes afin de garantir la sécurité du patient durant toute sa durée de vie. La question suivante en découle : pourquoi ces exigences ont-elles durci avec le temps ?

³ Leem (2012). *Les Français et leurs médicaments*. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem :

<https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf>

B. Pourquoi une réglementation ?

Bien qu'étant un bien de santé pouvant sauver des vies, le médicament n'est pas un produit anodin et peut provoquer des effets indésirables voire même être dangereux. Ainsi une politique de régulation est mise en place à partir de l'année 1945 par la publication au Journal Officiel de l'ordonnance relative à l'institution d'un Ordre national des pharmaciens.⁴

Par la suite, la France a connu de nombreux scandales sanitaires qui ont conduit à un renforcement de la méfiance de la population envers les médicaments et l'industrie pharmaceutique et remettant en cause sa sécurité. Parmi ceux-ci nous pouvons citer l'affaire du Distilbène®, du sang contaminé ou encore du Mediator® qui témoignent d'un système de contrôle inadapté.

L'état français a su tirer des leçons de ces scandales et cela a abouti à des conséquences réglementaires ayant pour but de renforcer le système de régulation de la sécurité sanitaire. Nous pouvons citer l'exemple de l'ANSM qui a été créé en 2012 à la suite de l'affaire du Mediator®.

Cela a conduit un durcissement des réglementations et de la législation encadrant le médicament. Ainsi la mise en place de cette réglementation pharmaceutique et d'autorité pour la contrôler permet d'assurer que la fabrication, la commercialisation et l'utilisation des médicaments soient efficacement encadrées, dans le but de protéger et promouvoir la santé publique.

C. AMM

1. Définition selon Directive 2001/83 UE

Selon la Directive 2001/83 UE, « *aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre* ». ⁵

4 Ordre national des pharmaciens (2001.) *Santé*. Archives nationales. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.siv.archives-nationales.culture.gouv.fr/siv/rechercheconsultation/consultation/ir/pdfIR.action?irId=FRAN_IR_013666

5 Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. (2001). *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. Consulté le : Mars 2021, sur eur-lex.europa.eu : <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=fr>

L'AMM est donc obligatoire pour toute distribution de médicament à titre gratuit ou onéreux. Elle fixe les conditions selon lesquelles le médicament est commercialisé en précisant notamment l'indication, la population cible, la posologie ou encore le schéma d'administration.

L'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable pour une durée illimitée. Néanmoins, il est important de souligner qu'elle peut être retirée, suspendue ou modifiée à tout moment.

En Europe, les laboratoires vont déposer la demande d'AMM selon un format particulier commun au Japon et aux États Unis.

2. Format du dossier d'AMM : CTD

Le dossier concerné est le CTD (Common Technical Document) qui contient des informations sur les études qualité, non cliniques et cliniques réalisées par le laboratoire pharmaceutique. Cela permet de prouver la qualité, sécurité et efficacité du médicament.

Le format CTD est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM commun à l'Europe, au Japon et aux États Unis. Celui-ci a été présenté pour la première fois dans les années 2000 lors de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage humain (ICH) à San Diego avec une volonté d'harmoniser la documentation relative à l'évaluation réglementaire. En effet, auparavant, le format du dossier pouvait différer d'une région à l'autre. Ce format commun pour la documentation technique permet de réduire considérablement le temps et les ressources nécessaires à la compilation des demandes d'enregistrement et facilite la préparation des soumissions électroniques. De plus, les échanges entre le demandeur et les autorités réglementaires sont facilités par un document standardisé.⁶

Ainsi, en juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les demandes de nouveaux médicaments dans l'UE.

L'organisation des informations à présenter dans le CTD est présentée dans la guideline ICH M4 « Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use ».

6 EMA (2004). *ICH Guideline: Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd>

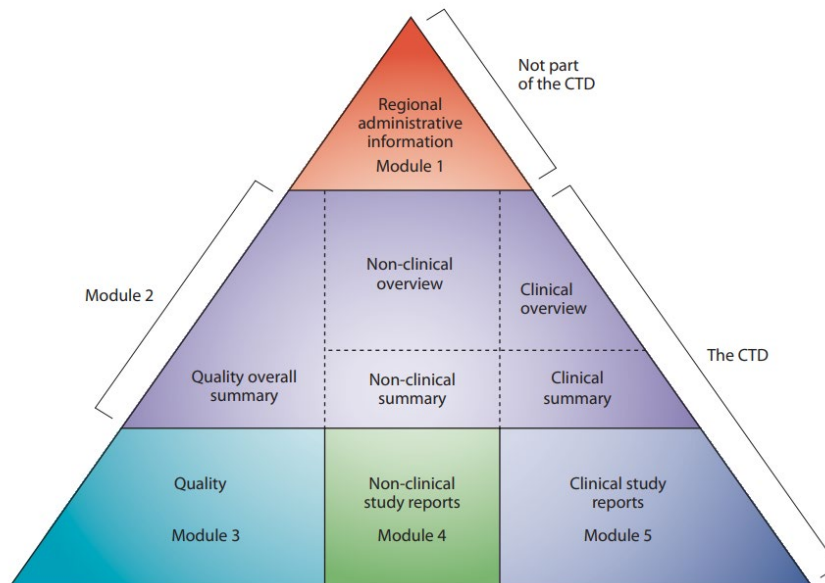


Figure 2 : Common Technical Document

Source : https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf

Le CTD est constitué de 5 modules :

- Module 1 : Partie administrative qui ne fait pas partie du CTD car il est spécifique à chaque pays
- Module 2 : Résumés des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : Qualité
- Module 4 : Données non cliniques
- Module 5 : Données cliniques

Une fois le dossier complet, les établissements pharmaceutiques doivent le déposer auprès des autorités compétentes : nationale (l'ANSM en France) ou européenne (EMA). Celles-ci sont chargées d'évaluer les différents modules selon la procédure choisie et s'assurent que la balance Bénéfice/ Risque est favorable.

3. Procédures de mise sur le marché

En France et en Europe, il existe quatre types de procédures de mise sur le marché instaurées depuis la réglementation européenne de 1965. Parmi celles-ci, 3 sont européennes (procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée) et la dernière est nationale.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée car elle permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat membre.

La procédure centralisée (Règlement n°726/2004/CEE)⁷ a comme avantage d'aboutir à une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne ainsi que les mêmes RCP, étiquetages, noms de marque et des notices harmonisées.

Elle est obligatoire pour :

- Les médicaments issus des biotechnologies
- Les médicaments innovants à usage vétérinaire
- Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement des cancers, des maladies neurodégénératives, du VIH, des maladies virales, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
- Les médicaments de thérapie innovante
- Les médicaments orphelins

La procédure centralisée est optionnelle pour :

- Les autres médicaments contenant une nouvelle substance active
- Les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique
- Les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire

La procédure de reconnaissance mutuelle (Directive 2004/27/CE) permet, comme son nom l'indique, la reconnaissance par des États Membres de l'Union Européenne d'une AMM initiale déjà délivrée dans un autre État dit de référence (RMS).

⁷ Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne (2004). *RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de eur-lex.europa.eu : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>

Elle se décompose en 2 phases :

- La phase nationale : la demande s'effectue auprès du RMS (état membre de référence) qui étudie le dossier et rédige un rapport d'évaluation dans les 90 jours.
- La phase européenne : les États membres concernés (CMS) donnent leurs commentaires sur ce rapport dans les 90 jours. S'ils sont d'accord, l'AMM est délivrée dans les 30 jours suivants.

Elle devient obligatoire si le demandeur a déjà obtenu une AMM dans un état de l'UE.

Enfin la procédure décentralisée, créée par la Directive 2004/27/CE, suit le même principe que la procédure de reconnaissance mutuelle mais comporte deux différences principales : l'AMM en question ne doit pas avoir été octroyée dans l'Union Européenne et le dossier de demande est soumis simultanément dans l'ensemble des États Membres avec une évaluation par le RMS ainsi que la préparation d'un rapport d'évaluation dans les 120 jours.⁸

Quel que soit le type de procédure choisie, le dossier complet de demande d'AMM est alors déposé auprès de l'autorité compétente appropriée afin d'être évalué.

D. Les autorités réglementaires

1. En France : L'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est décrite comme « *un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé qui place au cœur de ses préoccupations la sécurité de l'utilisateur et l'accès des patients à l'innovation thérapeutique.* » Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et a été mise en place le 1er mai 2012.⁹

Ces missions principales sont :

- D'évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés
- Contrôler la qualité des produits
- Inspecter les activités de fabrication, d'importation, de distribution et autres

⁸ Leem (2017). *Comment se décide une autorisation de mise sur le marché*. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>

⁹ Ministère des solidarités et de la santé (2015). *ANSM*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>

- Apporter une expertise juridique et réglementaire
- Informer et échanger de façon transparente avec les professionnels de santé et les patients
- Stimuler la recherche académique indépendante
- S'impliquer dans les travaux européens et internationaux

Son champ de compétences regroupe les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits biologiques ainsi que les produits cosmétiques et de tatouage.

2. En Europe : l'EMA

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) est décrite comme étant une agence contribuant « à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE) ». ¹⁰

Elle remplit ces missions en :

- Facilitant la mise au point de médicaments et l'accès à ceux-ci ;
- Évaluant les demandes d'autorisation de mise sur le marché ;
- Contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie ;
- Fournissant des informations aux patients et aux professionnels de la santé.

3. A l'international

Il existe également d'autres autorités réglementaires chargées de surveiller les produits de santé à l'international. Nous pouvons citer notamment :

- La Food and Drug Administration (FDA) qui est l'Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments. Créée en 1906, elle est chargée d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des Etats Unis ainsi que d'assurer leur surveillance.
- La National Medical Products Administration (NMPA) qui réglemente les médicaments en Chine

¹⁰ Europa. Agence Européenne des médicaments (EMA). Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr

- La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) qui gère la réglementation des médicaments et des produits de santé au Royaume-Uni.
- La Pharmaceuticals and Medical Devices Agency qui examine les médicaments et les dispositifs médicaux au Japon.

Nous avons pu voir dans cette partie que la réglementation du médicament était très encadrée et surveillée par des autorités réglementaires, il en est de même pour les établissements pharmaceutiques.

II. Les Établissements pharmaceutiques en France

A. Définition

D'après la définition du Larousse, un établissement désigne une « *Unité technique de production, dotée d'un matériel et d'un personnel propres, constituant une fraction de l'entreprise ou pouvant coïncider avec l'entreprise* ».

L'entreprise, elle, est définie par une « *Affaire agricole, commerciale ou industrielle, dirigée par une personne morale ou physique privée en vue de produire des biens ou services pour le marché ; unité économique de production ; firme* » ¹¹

Une entreprise peut donc être composée de plusieurs établissements pharmaceutiques qui devront pour chacun d'eux obtenir une autorisation d'ouverture. ¹² Cette subtilité sera essentielle pour définir les missions des pharmaciens responsables, détaillées dans la deuxième partie.

Le Code de la santé publique (CSP) ne donne pas une définition précise du terme d'établissement pharmaceutique, cependant il indique les différentes catégories existantes.

B. Catégories d'établissements

L'article R.5124-2 du CSP énumère 14 grandes catégories d'établissements pharmaceutiques :

- 1) Les Etablissements fabricants qui effectuent la fabrication des médicaments et autres produits de santé mentionnés à l'article L. 4211-1 et au 4° de l'article L. 5121-1 du CSP,

¹¹ Dictionnaire Larousse

¹² Légifrance (2017). *Article R5124-7*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856952/

dans le but de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme. Nous nous intéresserons plus particulièrement à ce type d'établissement.

- 2) Les Etablissements importateurs qui importent, stockent, et libèrent des lots provenant de pays hors CE ou d'autres Etats membres si fabriqués dans un établissement non autorisé
- 3) Les Etablissements exploitants se livrant à l'exploitation des médicaments qui comprend l'ensemble des Opérations de vente en gros, ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots, du retrait et le cas échéant des opérations de stockage correspondantes
- 4) Les Etablissements dépositaires qui réalisent du stockage d'ordre et pour le compte d'exploitants ou fabricants en vue de la distribution en gros et en l'état.
- 5) Les Grossistes-répartiteurs qui achètent et stockent des médicaments autres que des médicaments expérimentaux en vue de leur distribution en gros.
- 6) Les Distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments
- 7) Les Distributeurs en gros à l'exportation qui effectuent l'achat et le stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux en vue de leur exportation en l'état.
- 8) Les Distributeurs en gros à vocation humanitaire qui se livrent à l'acquisition, au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux en vue de leur distribution ou de leur exportation.
- 9) Les Distributeurs de médicaments expérimentaux qui réalisent leur stockage en vue de leur distribution éventuellement pour ordre et compte de promoteurs.

- 10) Les Distributeurs en gros de plantes médicinales qui les stockent, les contrôlent en vue de leur distribution en gros et en vrac.
- 11) Les Distributeurs en gros de gaz à usage médical, chargés de l'achat et du stockage en vue de leur distribution en gros et en l'état.
- 12) Les Distributeurs en gros du service de santé des armées qui se livrent à la distribution en gros et en l'état des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 5124-8.
- 13) Les Établissements pharmaceutiques pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves qui effectuent des opérations d'achat, de fabrication, d'importation et d'exportation de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, en vue de leur distribution.
- 14) Les Centrales d'achat pharmaceutique qui réalisent l'achat et le stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine.¹³

Les différentes activités énoncées ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'ANSM. Celle-ci pourra être suspendue ou retirée en cas d'infraction.

De plus toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale devra s'accompagner d'une autorisation préalable alors que les autres modifications feront l'objet d'une simple déclaration.¹⁴ Nous détaillerons leurs modalités dans la 3^e partie.

13 Légifrance (2021). *Article 5124-2*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/

14 Légifrance (2012). *Article L5124-3*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/

Quel que soit le type de catégorie, un établissement pharmaceutique joue un rôle de protection de la sécurité sanitaire sous la tutelle du ministère chargé de la Santé.

C. Missions

Parmi les différentes missions d'un établissement pharmaceutique, nous pouvons citer les principales qui sont :

1. Mission de santé publique

La mission principale des établissements pharmaceutiques est d'améliorer la santé de la population en luttant contre la maladie pour les générations actuelles et futures. En effet, ils participent activement au bon usage des soins en développant et en mettant à disposition des produits de santé innovants.¹⁵

Le rôle des industries pharmaceutiques dans l'innovation des médicaments est essentiel pour le progrès thérapeutique et l'amélioration de la prise en charge des patients. Aujourd'hui, le secteur pharmaceutique subit de grandes mutations avec l'arrivée des biotechnologies, l'utilisation des données de santé et de l'intelligence artificielle. Ainsi les industries doivent s'adapter et répondre aux besoins médicaux de la population qui évoluent.

Ces besoins sont croissants du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation des affections chroniques. La part des Français de plus de 75 ans pourrait être de 17 % d'ici 2050, ce qui représenterait 1 Français sur 6¹⁶. Par ailleurs, les Français sont des grands consommateurs de médicaments. En effet d'après une enquête réalisée en 2018, 44% des Français prennent des médicaments tous les jours et 80 % ont recours à l'automédication.¹⁷

Ainsi afin de répondre à ces nouveaux besoins médicaux, la recherche pour la lutte contre les cancers est une priorité majeure et la lutte contre les maladies infectieuses se poursuit. Malgré la polémique qui persiste autour des vaccins, il est important de rappeler que ces derniers ont permis l'éradication de maladies comme la variole en 1979 et sauvent la vie de millions de personnes chaque année. Des progrès ont également été observés dans la prise en charge de

15 Leem (2020). *Dispositions déontologiques professionnelles*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-02/DDPs%20%C3%A0%20compter%201er%20juin%202021_0.pdf

16 Terra Nova (2018). *L'évolution des besoins en santé dans les décennies qui viennent*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://tnova.fr/system/content/files/000/001/679/original/Terra-Nova_Besoins-en-sante_301118.pdf?1543512301

17 Statista (2019). *Les Français et les médicaments-Faits et chiffres*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://fr.statista.com/themes/3404/les-francais-et-les-medicaments/>

l'infection du VIH, dans le domaine de l'oncologie ou encore dans la qualité de vie des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires.

Cependant, il reste encore des combats à mener dans des pathologies encore méconnues notamment la maladie d'Alzheimer, le cancer du pancréas et certaines maladies rares.

2. Obligation d'assurance qualité

Les établissements pharmaceutiques ont une obligation d'assurer la qualité de leurs médicaments car la santé du patient est au centre des préoccupations. Celui-ci n'est pas un simple consommateur. Ils doivent donc prouver leur qualité tout au long de leur cycle de vie, de leur fabrication à leur dispensation aux patients en passant par la distribution.

La qualité est primordiale pour garantir la sécurité du patient mais du fait des nombreux scandales sanitaires qui ont touché l'industrie pharmaceutique, elle est devenue aussi un moyen de revaloriser son image. Cependant, la mondialisation de la production provoque une dépendance des industries Françaises à la qualité de ces sites implantés à l'étranger qui n'ont pas toujours les mêmes exigences. Or, la non-qualité peut induire des répercussions importantes sur le patient en l'exposant à des risques pour sa santé mais aussi en rompant sa confiance envers le secteur pharmaceutique. Outre ces conséquences, la non-qualité peut également avoir un impact économique.

Afin d'éviter cela, les industries doivent suivre des référentiels qualité et notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) que nous développerons dans la partie suivante. La maîtrise de ces exigences réglementaires a comme objectif de sécuriser le circuit du médicament et de rentrer dans une logique d'amélioration continue. L'ANSM est chargée de vérifier cette conformité aux BPF en France mais également à l'étranger.

Ainsi dans un contexte mondialisé, les industries pharmaceutiques doivent démontrer que la qualité est respectée tout au long de la chaîne quelle que soit la position géographique de la chaîne de production.¹⁸

18 Ordre national des pharmaciens (2019). *Qualité pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/content/download/475552/2170156/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique+15+-+Qualit%C3%A9+pharmaceutique.pdf>

3. Approvisionnement continu des produits de santé

Les établissements pharmaceutiques ont une obligation d'assurer un approvisionnement approprié et continu des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments ainsi qu'aux grossistes répartiteurs afin de couvrir les besoins des patients en France et ainsi lutter contre les ruptures.

D'après l'article R5124-49-1 du CSP, une rupture d'approvisionnement se définit comme « *l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures* ». ¹⁹

Celle-ci peut être due à une rupture de stock qui désigne l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou à une rupture dans la chaîne de distribution qui entraîne un non-approvisionnement des pharmacies.

Les principales causes de ces non-approvisionnements sont liées à :

- Des problèmes concernant la production : retard de production, délocalisation des sites de production
- Une augmentation soudaine des ventes entraînant une capacité industrielle insuffisante
- Un défaut d'approvisionnement en matières premières ou excipients

Cela entraîne des répercussions à l'échelle du patient qui n'a pas recours à son traitement mais également à l'échelle du pharmacien qui doit mobiliser des ressources supplémentaires afin de gérer ces ruptures. Tout ceci a pour conséquence de renforcer la méfiance des patients vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et doit donc être prévenu du mieux possible.

Intégré depuis 2014 aux logiciels des officines, DP-ruptures représente une innovation majeure afin d'améliorer les flux de communication entre les différents acteurs et ainsi prévenir les ruptures d'approvisionnement. Ce système informatisé permet aux pharmaciens d'officine de signaler ces dernières et d'alerter le laboratoire exploitant ainsi que l'ANSM. ²⁰

¹⁹ Légifrance (2016). *Article R5124*. Consulté le : Mars 2021 sur le site :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/

²⁰ L'ordre national des pharmaciens. *Ruptures d'approvisionnement de médicaments*. Consulté le : Mars 2021 sur le site :

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf

Toujours dans une optique de prévention de ces ruptures, l'article L5121-31²¹ du CSP mentionne l'obligation pour les titulaires d'AMM et les établissements pharmaceutiques exploitants d'élaborer un plan de gestion de risques pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Ces derniers sont définis dans l'article L5111-4²² comme des « *médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie* ».

Les grossistes répartiteurs ont également des obligations et ne peuvent pas exporter si la rupture concerne un médicament d'intérêt thérapeutique majeur.

Malgré ces obligations mises en place afin de prévenir les risques de ruptures d'approvisionnement, ces dernières sont de plus en plus nombreuses et demeurent une préoccupation de santé publique majeure. L'amélioration de la gestion de ces ruptures reste un véritable enjeu pour les industries pharmaceutiques afin d'améliorer la confiance de la population.

4. Favoriser l'accès aux médicaments

Les industries pharmaceutiques doivent assurer l'accès à l'innovation et à des produits de qualité pour tous de façon équitable en France et dans le monde car aujourd'hui de nombreuses inégalités perdurent. Dans cette optique, les industries doivent agir sur plusieurs fronts : lutte contre la contrefaçon, sécuriser la distribution, réduire les inégalités, valoriser le patient et ses proches, promouvoir le bon usage et bien d'autres encore.

L'accès aux médicaments est un droit fondamental et un enjeu majeur pour les établissements pharmaceutiques. En effet, malgré les progrès scientifiques, les conflits et les catastrophes naturelles continuent de contribuer à une détresse humanitaire.

La pandémie du Covid 19 a fait également ressortir ce besoin de l'accès à tous des produits de santé.

21 Légifrance (2019). *Article R5121-31*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728/

22 Légifrance (2019). *Article R5111*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/

5. Respect de l'éthique et transparence

Les interactions entre professionnels de santé et les industries pharmaceutiques sont essentielles afin d'améliorer la recherche des médicaments. Cependant celles-ci doivent être encadrées et doivent reposer sur des principes d'intégrité. Afin de continuer à restaurer la confiance des Français vis-à-vis des industries pharmaceutiques, ces dernières ont une mission de communication et de transparence avec les acteurs de santé et les patients.

La Loi DMOS ou loi anti-cadeaux issue de l'article L4113-6 issu de la loi du 27 Janvier 1993, interdit aux professionnels de santé de recevoir des avantages directs ou indirects de la part des établissements pharmaceutiques. En cas d'infraction à cette loi, des sanctions pénales peuvent être délivrées. Depuis la loi du 4 mars 2002, ce principe s'applique aux entreprises pharmaceutiques qui ont l'interdiction de promulguer des avantages aux professionnels de santé. Le dispositif anti-cadeaux a été renforcé en octobre 2020 en matière de public concerné et renforce l'interdiction de recevoir ou de donner des avantages en espèces ou en nature, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte.²³

Un décret d'application de la loi du 29 décembre 2011 (article L.1453-1 du CSP) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé énonce l'obligation pour les entreprises du médicament d'informer le public de tout avantage d'une valeur supérieure ou égale à dix euros offerts à un professionnel de santé.²⁴ Il existe néanmoins des dérogations comme la prise en charge de l'hospitalité et la rémunération dans le cadre d'activités scientifiques qui sont autorisées mais qui sont très encadrés. Elle oblige également les entreprises fabricants ou commercialisant des médicaments à publier leurs relations avec les acteurs de santé dans une optique de transparence et de prévention des conflits d'intérêt.

Ainsi, le dispositif anti-cadeaux se cumule avec celui de la transparence. Une base de données publiques concernant la transparence a été mise en place (www.transparence.gouv.fr) et les entreprises doivent renseigner certaines informations comme :

- Les conventions passées entre les entreprises et les 9 catégories d'acteurs du monde de la santé ;

²³ Légifrance (2011). *Article L4113-6*. Consulté le : Mars 2021 sur le site :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688680/2007-08-29#:~:text=Est%20interdit%20le%20fait%2C%20pour,commercialisant%20des%20produits%20pris%20en

²⁴ Légifrance (2019). *Article L1453-1*. Consulté le : Mars 2021 sur le site :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038888435/

- Les avantages (dons, repas, frais de transports et d'hébergement...) dès lors que le montant de chaque avantage est supérieur ou égal à 10 euros ;
- Les rémunérations dès lors que le montant versé est supérieur à 10 euros.

Cela marque une avancée majeure en termes de transparence et de prévention des conflits d'intérêts.

En plus de ce cadre législatif, les entreprises pharmaceutiques ont mis en place des dispositifs de régulation de leurs pratiques éthiques et déontologiques. Selon le Codeem qui est le Comité de déontovigilance et d'éthique des entreprises du médicament, 87 % des entreprises possèdent une charte éthique ou un code déontologique.

Ces dispositifs réglementaires offrent un cadre éthique exigeant ce qui fait que le médicament est le secteur le plus encadré en termes de prévention de la corruption et des conflits d'intérêts.

6. Rôle économique

Outre ses missions de santé publique, l'industrie pharmaceutique participe à l'efficacité du système économique du pays et entretient des partenariats avec tous les acteurs de santé. En effet, elle représente des enjeux financiers importants pour la France avec un chiffre d'affaires de 60 milliards d'euros en 2019, dont 50 % représente l'exportation comme l'indique la figure suivante²⁵ :

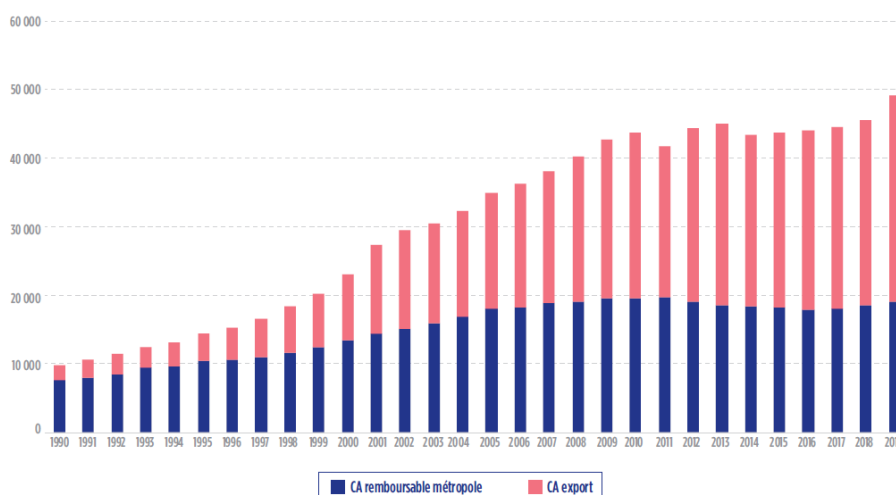


Figure 3 : Évolution du Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxe et en millions d'euros)

Source : Leem : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc.pdf>

25 Leem (2020). *Marché français*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>

Ainsi la croissance de l'exportation est la plus élevée depuis 2012. D'après le bilan économique du Leem de 2020, le secteur du médicament demeure le 4^e plus gros contributeur de la balance commerciale.

En 2019, la croissance est plus élevée en France que dans la zone euro pour la première fois depuis 2013. Le chiffre d'affaires des médicaments en ville était de 21,2 milliards d'euros (en prix fabricant hors taxes), ce qui correspond à une croissance de + 1,9% comparée à 2018. Cela peut s'expliquer par le passage des médicaments de l'hôpital vers la ville. A l'hôpital, le chiffre d'affaires retrouve malgré tout une croissance de 3.9 % grâce aux innovations.

Cependant, à l'échelle mondiale, le marché français possède une faible croissance du chiffre d'affaires pharmaceutique. Cela reflète la perte d'attractivité dans un contexte de compétitivité internationale. De plus la crise sanitaire a permis de démontrer la nécessité de pouvoir approvisionner les produits de santé essentiels.

7. Rôle social

L'industrie pharmaceutique est un acteur social stratégique pour la France et représente environ 3,1% de l'emploi industriel avec 98 780 salariés en 2019.

Les principales régions d'implantation des laboratoires pharmaceutiques restent l'Ile-de-France, l'Auvergne-Rhône-Alpes, la Normandie et le Centre-Val de Loire. Cependant, l'industrie pharmaceutique est présente dans toutes les régions comme l'indique la figure ci-dessous.

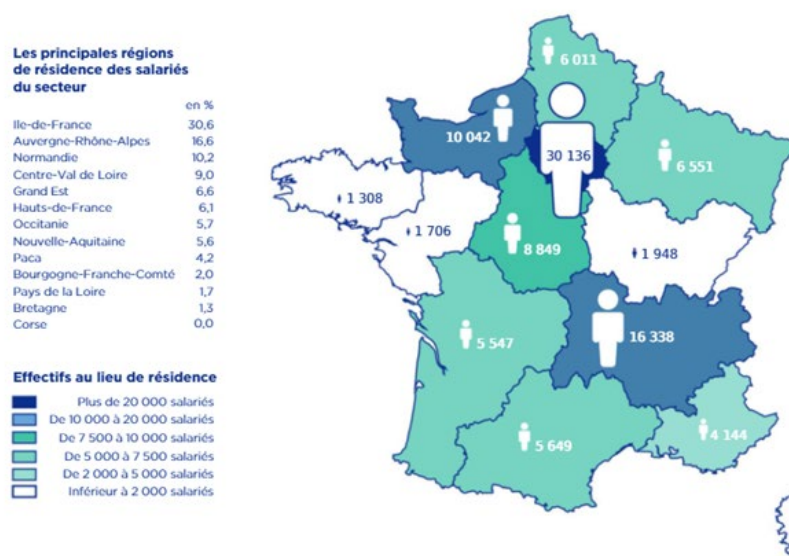


Figure 4 : Répartition des effectifs des entreprises du médicament selon la région de résidence des salariés

Source : Leem 2018 : <https://fr.calameo.com/read/002049284b396892b0e39?page=1>

En 2019, la part des CDI demeure largement majoritaire (88,5%, en progression) et la bonne intégration de jeunes est une caractéristique de ce secteur : les contrats de professionnalisation, d'apprentissage et de stage concernent 5 820 personnes, soit 6% de l'effectif.

La majorité des emplois est répartie dans le secteur de la production avec 35 % des effectifs.

Le recrutement concerne des personnes de plus en plus expérimentées, ce qui explique que la proportion des personnels recrutés de moins de 26 ans est la plus faible depuis 2012. En effet, il y a un accroissement du niveau de qualification dans les entreprises du médicament : plus de 50% des salariés appartiennent à un niveau supérieur. Ceci peut s'expliquer par le besoin de nouvelles compétences dû à l'augmentation des exigences réglementaires, les évolutions technologiques ou encore la mondialisation du secteur.

Le taux de féminisation est supérieur aux autres industries et est de 57 % en 2019. Le salaire médian a augmenté de +0,3% par rapport à 2018 et s'élève à 3 313 euros.

Enfin, ces données sont tirées du rapport annuel sur la situation de l'emploi et les rémunérations dans les entreprises du médicament en 2019 et par conséquent ne prend pas en compte les conséquences du contexte économique exceptionnel lié à la pandémie de Covid-19.

Toutefois, les données de l'Insee portant sur les deux premiers trimestres de 2020 dévoilent une poursuite de la dynamique favorable de l'emploi dans l'industrie pharmaceutique (+0,5% par rapport à la même période de 2019).²⁶

8. Limiter les impacts environnementaux des médicaments

Ces dernières années, l'impact des médicaments sur l'environnement a provoqué une prise de conscience obligeant les établissements pharmaceutiques à réfléchir à des mesures.

En effet, aujourd'hui pour toute nouvelle demande d'AMM, les industries pharmaceutiques doivent soumettre une évaluation des risques potentiels que peuvent présenter les médicaments pour l'environnement conformément à l'article 8, paragraphe 3, points c bis) et g), de la Directive 2001/83/CE. Toutefois cela ne peut pas constituer un critère de refus d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain.

Cette évaluation concerne les risques pour l'environnement liés à l'utilisation, au stockage et à l'élimination du médicament. Les risques liés à la synthèse ou à la fabrication du produit relèvent de la compétence des autorités nationales.

La ligne directrice du CHMP, *guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*²⁷, décrit également les considérations de mesures de précaution et de sécurité à prendre, ainsi que des recommandations concernant le Rapport d'évaluation du risque environnemental.

Ainsi les établissements pharmaceutiques s'engagent à limiter l'impact environnemental de leurs activités. D'après le rapport RSE du Leem réalisé en 2016²⁸, différentes actions ont été mises en place afin de répondre à cette mission. Le Leem s'intéresse notamment à la prise en compte des résidus de médicaments dans l'eau en participant au Plan micropolluants 2016-2021, encourage le recyclage ou encore participe à l'élimination des déchets de santé.

26 Leem (2020). *Rapport annuel sur la situation de l'emploi*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-01/Leem_Rapport_SituationEmploi_2019%20CPPNI%2017%20d%C3%A9cembre%202020.pdf

27 EMA (2006). *Guideline environmental risk assessment*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf

28 Leem (2016). *Responsabilité sociétale*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/RapportRSE2016.pdf>

Même si actuellement, les exigences réglementaires dans le domaine pharmaceutique sont tournées principalement sur l'Homme, les obligations de mesurer l'impact environnemental pourraient être renforcées. La maîtrise de l'empreinte environnementale est aujourd'hui un moyen de compétitivité et de revalorisation.

Aujourd'hui, dans un monde de plus en plus connecté, ces missions restent des défis et des enjeux permanents à relever pour l'industrie pharmaceutique.

Nous allons maintenant voir quelles sont les étapes pour fabriquer un médicament avant de nous pencher sur la place de la France en Europe dans cette production.

D. Établissement fabricant

1. Étapes de fabrication d'un médicament

Un médicament est un produit complexe qui nécessite un procédé de fabrication encadré par des normes qualité. Schématiquement, sa production regroupe sa fabrication, son conditionnement ainsi que la maintenance et la logistique. La fabrication elle, regroupe les achats des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots ainsi que les opérations de stockage. Ainsi la production d'un médicament est constituée par l'ensemble des opérations pharmaceutiques conduisant à un produit fini.

La production est placée sous la responsabilité du pharmacien responsable et nécessite la mise en place d'un système de management de la qualité afin d'assurer la qualité des médicaments et la sécurité des patients.

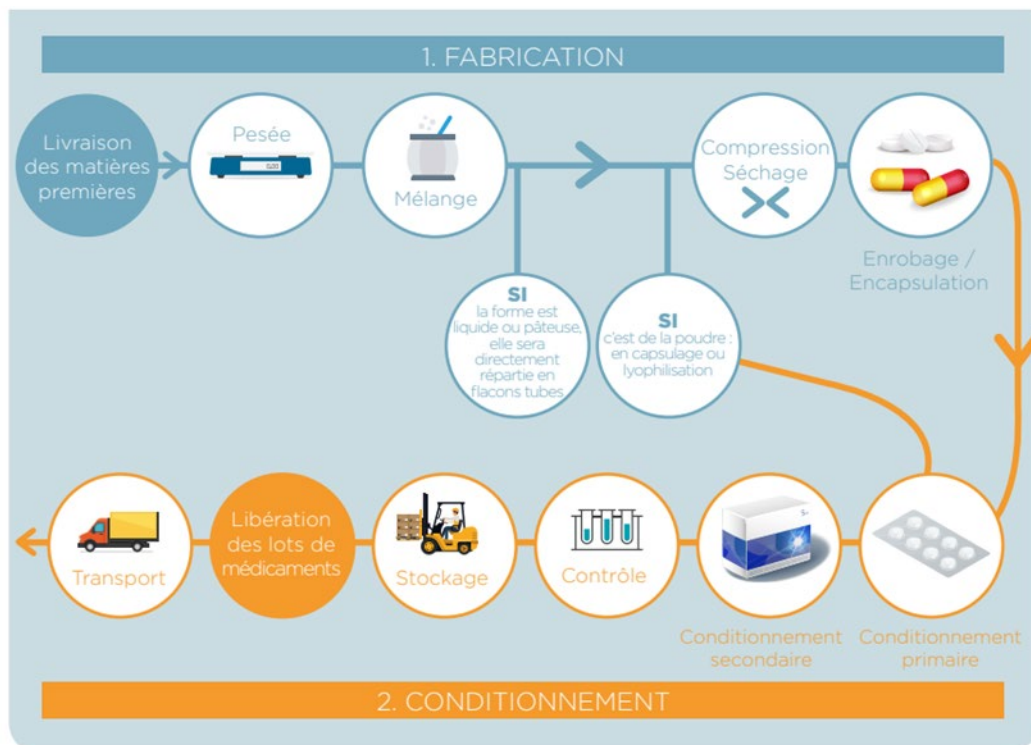


Figure 5 : Exemple de fabrication d'un médicament (forme sèche)

Source : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf>

2. Place de la France dans la production des médicaments en Europe

a) Etat des lieux général de la production pharmaceutique Française

La France est souvent décrite comme un leader en termes de production pharmaceutique. Toutefois en 10 ans, la France est passée du 1^{er} rang au 4^e rang européen dans ce secteur.

La France possède plus de 271 sites de production dont 71 sont des sous-traitants, répartis sur l'ensemble du territoire et plus particulièrement dans les régions Ile de France, le Centre-Val-de-Loire, l'Auvergne Rhône-Alpes et la Normandie. Ces sites représentent 42 718 salariés soit 43 % d'effectifs en étant la famille des métiers la plus conséquente de l'industrie pharmaceutique. En outre, la production pharmaceutique française représente 21,9 milliards d'euros en 2017.

RÉPARTITION DES SITES DE PRODUCTION EN FRANCE

Source : Leem

Répartition

	De 40 à 50 : 2 régions
	De 20 à 40 : 5 régions
	De 10 à 20 : 3 régions
	< à 10 : 2 régions

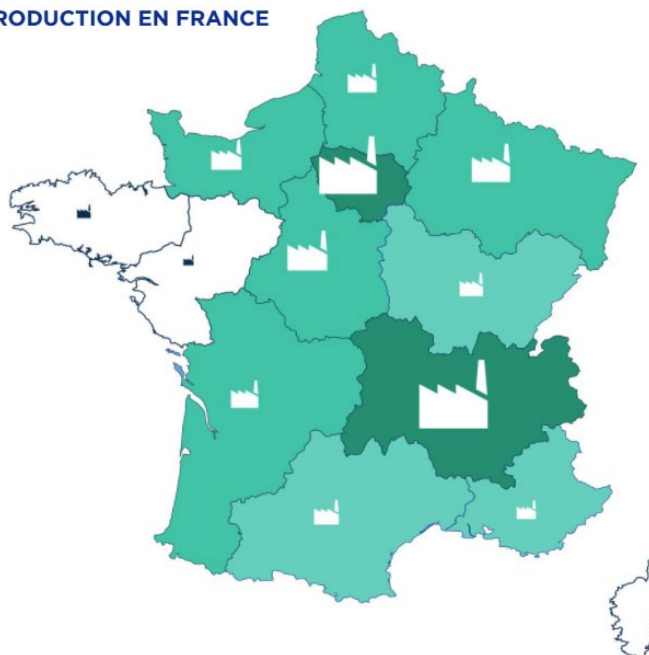


Figure 6 : Répartition des sites de production en France

Source : Leem : <https://fr.calameo.com/read/00204928436760a1e774f?page=1>

On recense 32 sites de production de substances biologiques et 720 entreprises de biotechnologies en santé sur le territoire français.

Concernant les médicaments produits en France, 22 % sont remboursés par l'assurance maladie contre 50 % non remboursés. 30 % des génériques et 27 % des vaccins sont produits en France.

La France produit 80 % de médicaments d'origine chimique. Ces derniers, lorsque leur brevet a expiré, concernent 49 % des emplois de production hexagonaux (soit près de 22 000 emplois).

Même si la production française couvre l'ensemble des formes galéniques, la forme prédominante est la forme sèche. Comme l'indique la figure ci-dessous, la France est en surcapacité concernant la production de médicaments matures chimiques et en sous-capacité pour les préparations injectables.



Figure 7 illustrant la répartition des médicaments sur le marché

Source : https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/LEEM_Conf%C3%A9rence%20de%20presse%20-%20production%20du%20m%C3%A9dicament.pdf

Au niveau logistique, l'installation d'une usine de forme sèche requiert 3 à 5 ans dont 24 mois pour la construction et le reste pour la formation du personnel et les homologations nécessaires. De même, la durée de mise en place d'une usine de vaccins est d'environ 10 ans qui comprend 5 à 7 ans de construction et les années restantes concernent la formation du personnel et les homologations requises.

De nouveaux types d'activités de production pharmaceutique se sont développés afin de s'adapter face à la concurrence comme la sous traitance ainsi que la production pour un tiers. Les activités de production pour un tiers représentent 36 entreprises et 2 milliards de chiffres d'affaires en 2018.²⁹

Même si la France possède un savoir-faire industriel dans les médicaments chimiques notamment, elle a tout de même perdu en termes d'attractivité au profit de ses voisins

²⁹ Leem (2018). *Repères sur la production pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf>

européens, ce qui est dû notamment à la compétitivité mondiale. En effet, d'après le rapport du Leem réalisé le 18 novembre 2020 concernant l'autonomie stratégique de la production du médicament, en 2019, sur les 61 produits thérapeutiques qui ont obtenu une AMM européenne, seuls 5 ont été produits en France. Cela place la France au 6ème rang européen, à égalité avec l'Espagne et la Hongrie. La France est largement devancée par l'Allemagne (20 nouveaux médicaments y sont produits), l'Irlande (15 nouveaux médicaments), l'Italie (11 nouveaux médicaments), le Royaume-Uni (10 nouveaux médicaments) mais également les Pays-Bas (9 nouveaux médicaments).

b) Un milieu de plus en plus concurrentiel

Malgré la crise sanitaire due à la Covid 19, les projets d'investissements étrangers du secteur « médicaments et biotechnologies » ont doublé en passant de 28 en 2019 à 51 en 2020. Parmi les autres secteurs en croissance, nous pouvons citer également le secteur « équipements de dispositifs médicaux » dont le nombre est passé de 44 en 2019 à 50 en 2020.

Déclin de l'attractivité de la France dans la production pharmaceutique

Ainsi, la France a su rester attractive pendant cette crise exceptionnelle grâce à son savoir-faire industriel et ses infrastructures de qualité. Cependant nous pouvons observer un recul par rapport à ses voisins européens en termes d'accès des patients aux innovations thérapeutiques, de recherche clinique, de production pharmaceutique ou encore de stabilité fiscale et réglementaire. Ceci peut s'expliquer par la régulation économique du médicament qui s'est révélée particulièrement pénalisante et a donc des conséquences sur l'attractivité de la France.

Cette pénalisation menace également l'accès des patients français à leurs traitements comme en atteste :

- L'augmentation de l'indisponibilité de médicaments autorisés ailleurs en Europe : 40 % des médicaments autorisés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2018 ne sont pas disponibles pour les patients français
- L'augmentation des délais d'accès au marché qui est en moyenne de 500 jours, soit quatre fois plus qu'en Allemagne
- La diminution de la participation des patients français aux essais cliniques européens : Le taux des essais cliniques européens réalisés en France a diminué de 10 % en 2018.

- L'augmentation des ruptures d'approvisionnement. : En 2018, l'ANSM a reçu 871 signalements de ruptures de stock ou risques de ruptures de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) soit 62 % de plus qu'en 2017.
- La multiplication des appels d'offre hospitaliers infructueux diminuant ainsi la disponibilité de certains médicaments pour les patients.
- La remise en cause de la lisibilité et la prévisibilité du mécanisme de sortie des ATU : la maîtrise des dépenses de santé doit être associée avec leur attractivité afin de garantir cet accès précoce à l'innovation.

Ce système de régulation de baisse de prix va à l'encontre du progrès thérapeutique et doit subir de nouvelles réformes afin de pouvoir restaurer cette attractivité industrielle. En effet cela provoque notamment le recul des positions françaises sur le plan industriel et en matière de recherche, l'incapacité à attirer la production de nouveaux médicaments sur le territoire, la stagnation de l'investissement et de l'emploi ainsi que le fléchissement des exportations.³⁰

Cependant, l'Italie qui entreprend également cette politique de baisse des prix est largement devant la France en termes de production.

Aujourd'hui, la France est le 4^e producteur européen de médicaments derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie comme l'indique la figure ci-dessous :

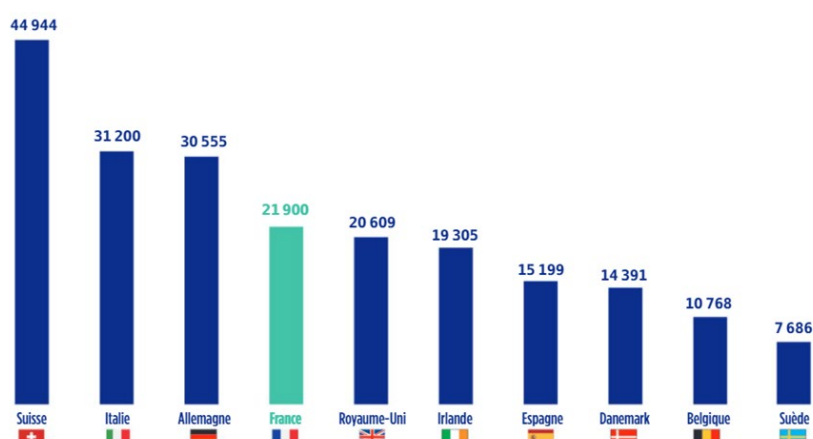


Figure 8 : Production pharmaceutique en Europe : 10 principaux pays producteurs en 2017 (en millions d'euros)

Source : Leem : <https://fr.calameo.com/read/002049284227d24029218?page=1>

³⁰ Leem. *Le médicament et son économie*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/100-questions/regulation-economique-du-medicament-pourquoi-nest-elle-plus-adaptee?q=&hPP=5&idx=questions&p=2&dFR%5Bname%5D%5B0%5D=Le%20m%C3%A9dicament%20et%20son%20%C3%A9conomie>

Nous pouvons également évoquer l'insuffisante attractivité de la France dans la production des médicaments biologiques. Ceci peut s'expliquer par le fait que la France produit principalement des médicaments chimiques de composition « relativement simple » qui sont assez vieux et qui donc ne sont pas très chers au détriment des médicaments biologiques. En effet, nous produisons seulement 5 % des médicaments biologiques dont nous avons besoin.

Cette insuffisante production de ces médicaments peut s'expliquer notamment par le fait qu'il y a un faible taux d'investissement pour ces derniers. Malgré les efforts réalisés en 2020, la France n'investit pas assez dans l'innovation et notamment dans la biotechnologie. En effet, le taux d'investissement a diminué de 20%, passant de 6 millions d'euros à 4 millions de 2010 à 2015. Ce qui représente un écart assez conséquent par rapport aux médicaments chimiques dont les investissements représentent environ 500 millions d'euros par an depuis 2010³¹. Or ces derniers sont nécessaires afin de consolider la compétitivité des sites de production qui semble fragilisée ces dernières années.

Compétitivité de la France au sein de l'UE

En 2019, la France occupe la 15e place sur un total de 141 pays au classement de la compétitivité mondiale. Celle-ci se définit par « *l'aptitude pour une entreprise, un secteur d'activité ou l'ensemble des acteurs économiques d'un pays à faire face à la concurrence.* »³². La compétitivité française s'est détériorée à l'instar des autres pays européens. La France connaît un des taux de croissance les plus faibles d'Europe comme le montre la figure ci-dessous :

31 Leem (2020). *Bilan économique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc_0.pdf

32 Economie. *La compétitivité*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.economie.gouv.fr/facileco/competitivite#>

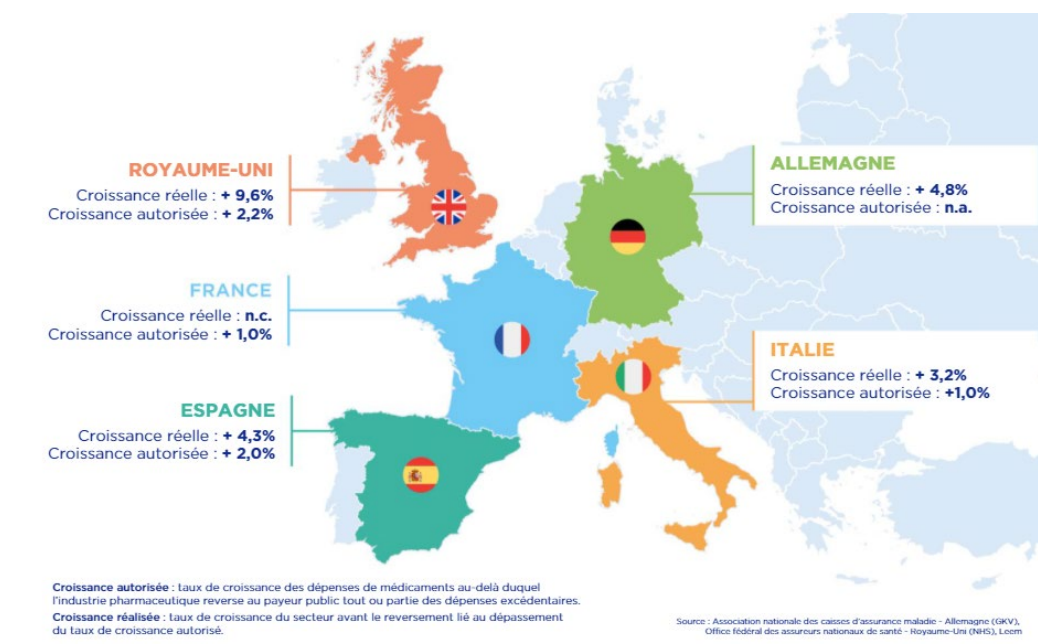


Figure 9 : Taux de croissance selon différents pays européens

Source : Leem : <https://fr.calameo.com/read/002049284f04cae2f6360>

Cette dégradation de la compétitivité peut s'expliquer par :

- La France a un écart de 16 à 72 points entre le taux global des prélèvements obligatoires sur les entreprises du secteur pharmaceutique français et celui appliqué chez les principaux pays européens. Entre 2016 et 2019, il y a eu une augmentation du taux global d'impôts en France contrairement aux autres pays européens dont le taux semble diminuer. De plus, la France compte 8 taxes et redevances spécifiques à son industrie pharmaceutique à la différence de l'Espagne et l'Italie qui n'en comptent que trois, l'Allemagne une seule et le Royaume-Uni aucune.
- Une lourdeur de la réglementation : en France, 498 jours sont nécessaires entre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et sa commercialisation effective à la différence de l'Allemagne qui a besoin de 110 jours. Ainsi la France occupe le 21^e rang en termes d'accès au marché, entre la Bulgarie (547 jours) et l'Irlande (486 jours)
- La concurrence des pays à bas coût sur les zones d'export traditionnelles.
- L'augmentation de la complexité et des coûts des normes environnementales et de sécurité³³

33 Leem (2020). *Production du médicament : comment retrouver une autonomie stratégique ?* Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/Dossier%20de%20presse%20consolide.pdf>

Dans un contexte de compétition internationale, la production pharmaceutique française doit retrouver sa place de premier rang. La restauration de la compétitivité industrielle est nécessaire pour retrouver une autonomie sanitaire stratégique.

c) Comment relancer l'attractivité et la compétitivité française ?

Aujourd'hui, la France occupe le 65^e rang mondial en matière de poids de la réglementation (la Suisse est 8^e et l'Allemagne 15^e) et le 9^e en matière de qualité des infrastructures. Afin de retrouver sa première place de producteur européen de médicaments, la France doit améliorer sa compétitivité en conservant son savoir-faire industriel chimique et étendre ses capacités existantes, mais également son attractivité dans le but de produire des thérapies innovantes.

Ces enjeux de compétitivité et d'attractivité ont conduit le Leem à réfléchir à un pacte industriel reposant sur 10 propositions.

Ces dernières ont pour but de répondre aux 3 objectifs suivants :

- Investir : le but est d'améliorer la compétitivité en incitant les investissements. Pour cela, la première proposition repose sur la mise en place d'un système de fiscalité adaptée. La 2^e concerne la reconnaissance des investissements dans la politique conventionnelle.
- Sécuriser l'approvisionnement : La crise de la Covid 19 a prouvé l'importance de la proximité des sites de production des produits de santé essentiels pour sécuriser l'approvisionnement et favoriser l'autonomie sanitaire. Dans cette optique, les propositions 3,4 et 6 valorisent le « made in Europe ». Ainsi la proposition 3 énonce la fixation d'un prix plancher pour les médicaments dont la soutenabilité d'approvisionnement européen n'est plus assurée par pour des raisons économiques. La proposition 4 introduit une clause de critère d'origine dans les appels d'offre hospitalier lorsqu'il existe une production européenne. La proposition 6 concerne la mise en place d'un marquage d'origine sur les conditionnements des médicaments afin de reconnaître et de valoriser la production européenne. La proposition 5 porte sur une collaboration avec l'ANSM afin d'effectuer un travail d'assouplissement des requis réglementaires pour produire plus rapidement.
- Accélérer la bioproduction : La France doit encore progresser dans le domaine des biothérapies si elle veut retrouver sa position de leader en Europe. En effet, sur 115 AMM de produits biologiques, 4 seulement sont fabriqués dans le pays, ce qui place la France au 5^e rang européen. Pour augmenter l'attractivité de la France vis-à-vis des thérapies innovantes, le Leem a émis les propositions 7 et 8 afin de faciliter leur financement. La proposition 9 concerne

l'adaptation de la réglementation et la 10 aborde la création d'un statut « Jeune Entreprise productrice » pour les entreprises produisant des biothérapies afin d'encourager à la création des starts up.³⁴

En résumé, il faut réindustrialiser l'Europe en consolidant les sites français afin de contribuer à l'indépendance sanitaire de la France.

d) Forces et faiblesses de la production Française

L'analyse SWOT suivante illustre les forces et les faiblesses du secteur pharmaceutique ainsi que ses opportunités et ses menaces.³⁵ C'est un outil de stratégie d'entreprise permettant de définir les options stratégiques d'une entreprise ou d'un projet. Il définit les objectifs en se basant sur les facteurs internes et externes pour les atteindre.

Forces	Faiblesses
- Le secteur pharmaceutique est vital pour la santé humaine, il sera donc toujours présent afin d'améliorer la qualité de vie des patients et trouver de nouvelles solutions thérapeutiques - Acteur économique et social - Personnel expérimenté et qualifié	- Respecter la réglementation tout au long du cycle de vie : en effet, la France est caractérisée par une lourdeur administrative qui ralentit la mise sur le marché des produits de santé. - Prix très élevés pour mettre un produit sur le marché ce qui incitent les entreprises à se délocaliser. - Cette délocalisation notamment des matières premières et des excipients fragilisent la sécurité d'approvisionnement de la France qui est très dépendante des pays étrangers pour sa production de médicament. Cela a pu être d'autant plus observé durant la crise sanitaire du Covid 19
Opportunités	Menaces
- La demande accrue de produits de santé provenant du fait que la population soit vieillissante et de l'émergence de nouvelles pathologies. - Les nouvelles technologies sont également une opportunité d'améliorer la production.	- Les coûts de R & D demeurent très élevés. - Il y a une augmentation de recours aux alternatives thérapeutiques et aux produits de santé. - Concurrence élevée

Tableau 1 : Analyse SWOT du secteur pharmaceutique

34 Leem (2020). *Dossier de presse Production*. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/presse/production-du-medicament-comment-retrouver-une-autonomie-strategique>

35 E&A (2018). *Analyse SWOT du secteur pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.etudes-et-analyses.com/blog/decryptage-economique/analyse-swt-sector-pharmaceutique-16-01-2018.html>

La crise du Covid 19 a confirmé que le secteur pharmaceutique était indispensable. Dans ce contexte, la France a exprimé son souhait de vouloir relocaliser la production de médicaments dans le pays. Mais quels étaient les intérêts premiers de cette délocalisation ?

3. Enjeux de la relocalisation industrielle

La mondialisation de la production a fragilisé les approvisionnements des produits de santé essentiels, les pénuries étant en augmentation depuis plusieurs années. La dépendance de la France vis-à-vis des pays étrangers dans la production pharmaceutique a été mise en avant lors de la crise de la Covid 19 qui révèle la nécessité de relocaliser certaines activités.

Depuis une dizaine d'années, les pénuries de médicaments ne cessent de faire diminuer la confiance des Français vis-à-vis des établissements pharmaceutiques et de l'Etat. Afin de les éviter, le président Emmanuel Macron souhaite relocaliser les sites de production de médicaments dans le pays, une volonté qui s'est accentuée durant la crise sanitaire de la Covid 19. En effet, la pandémie de Covid 19 a révélé des besoins urgents d'approvisionnement de produits de santé essentiels comme le paracétamol. Cela a mis en lumière des risques de pénurie dans un contexte d'urgence sanitaire car ses principes actifs sont principalement fabriqués en Chine ou en Inde, illustrant la dépendance de la France vis-à-vis de ces pays étrangers pour sa production de médicaments. Afin de remédier à cette situation, Emmanuel Macron a lancé une enveloppe de 200 millions qui permettra le financement d'infrastructures de production visant à relocaliser et à contrôler la chaîne de production du paracétamol d'ici 3 ans.

Il est important de rappeler que la production d'un médicament comprend également la fabrication de ses principes actifs et de ses excipients. Toutes les étapes de cette production ne sont pas réalisées en France, cela est très rare. La France dépend donc d'autres pays dans son approvisionnement en matières premières et principes actifs pour des raisons de coût, de durcissement des réglementations en France mais également parce que les marchés émergents sont en Asie. En effet, l'EMA indique que 80 % des principes actifs des médicaments sont produits hors de l'Europe. Le rapport du Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques de 2017 révèle également que « 35 % des matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments en France proviennent de trois pays : l'Inde, la Chine et les Etats-Unis »³⁶.

36 Les Échos (2020). *La relocalisation de la production de médicaments*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-relocalisation-de-la-production-de-medicaments-en-cinq-questions-1217671>

Cependant cette relocalisation ne sera pas facile, le transfert de la production prendra du temps et entraînera des coûts plus importants. En effet, les industries devront maintenir leur marge et respecter les contraintes réglementaires notamment dans le domaine environnemental. De plus, la France compte 271 sites de production contre plusieurs milliers en Chine et Inde, il ne sera donc pas réaliste de pouvoir obtenir une autonomie sur toutes les activités de production³⁷. D'après Philippe Lamoureux, le directeur général du Leem, *« il ne faut pas critiquer la mondialisation, nous en avons besoin. Mais il faut rendre à l'Europe une certaine autonomie, un juste milieu. L'autonomie serait d'abord plutôt Européenne. Il faut produire les produits innovants sur le territoire national. »*

Ainsi une des premières étapes effectuées dans ce plan de relocalisation a été d'identifier les médicaments indispensables dont le transfert de la production sera prioritaire. Cette prise de conscience due à la crise de la Covid 19 a provoqué l'élaboration de différentes mesures afin de rétablir cette autonomie stratégique sanitaire. Parmi elles, le plan de relance énoncé par le gouvernement en septembre 2020 a comme objectif de booster l'attractivité et la compétitivité de la France. La baisse des impôts de production permettra à la France de se réaligner avec ses concurrents Européens et 600 millions d'euros seront investis pour la relocalisation. S'ajoute à ces mesures, la diminution de l'enveloppe de baisse de prix afin de rendre les entreprises plus compétitives et de réduire cette pression sur les prix. Le PLFSS (plan de financement de la Sécurité Sociale) sera plus réaliste en 2021 et se doit d'avoir de la visibilité et de la cohérence.

Les enjeux de cette relocalisation sont donc de minimiser les risques de pénurie et de retrouver une certaine indépendance sanitaire pour permettre de garantir l'accès aux médicaments à tous les patients même en temps de crise. La relocalisation de 2 à 3 molécules par an pourrait augmenter le chiffre d'affaires de 50 % d'ici 2024.³⁸

La crise du Covid 19 a certes mis en lumière le besoin de mieux maîtriser la chaîne de production mais elle a également révélé les forces de l'industrie pharmaceutique qui a su s'adapter face à cette situation sanitaire exceptionnelle et permettre la continuité des activités. La mobilisation des salariés et la collaboration des laboratoires a permis d'accélérer la recherche afin d'amener des solutions thérapeutiques en un temps record qui sont les vaccins du Covid 19. Toutefois, la crise a également souligné des lacunes existantes comme la

37 Pôle Pharma ((2020). *Les projets de l'industrie pharmaceutique s'accélèrent*. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://www.polepharma.com/blog/news/les-projets-de-relocalisation-de-lindustrie-pharmaceutique-saccelerent/> .

38 France info (2020). *Relocalisation des médicaments*. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/centre-val-de-loire/loiret/pithiviers/relocalisation-medicaments-on-ne-peut-pas-livrer-produits-strategiques-aux-forces-mondialisation-1860710.html>

coopération européenne, le manque de flexibilité de l'outil de production souvent due à des facteurs réglementaires et surtout la dépendance vis-à-vis de l'étranger.³⁹

Le système de santé doit évoluer notamment sur le modèle de financement afin de permettre une amélioration de la compétitivité industrielle, cela semble être sur la bonne voie d'après les nouvelles mesures annoncées.

Après avoir mis en place le contexte et défini la place de l'établissement pharmaceutique de fabrication en France, nous allons maintenant nous pencher sur les textes réglementaires qui régissent leur organisation.

39 Leem (2020). Étude Kearney. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/CP-10-09-2020-Kearney.pdf>

Partie 2 : Contexte réglementaire

La première phrase introductive des BPF rappelle que l'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. De ce fait, ces derniers sont parmi les produits les plus réglementés. Comme évoqué précédemment, un médicament doit avoir fait l'objet d'une AMM avant de pouvoir être commercialisé. Le laboratoire produisant ce médicament doit également respecter les Bonnes pratiques de Fabrication afin d'être en conformité avec la loi. En effet, l'Article L5121-5 du CSP rappelle que « *La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* »⁴⁰

Le certificat de ces Bonnes pratiques est délivré par l'ANSM à la suite d'une inspection avant, pendant et après l'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Pour simplifier, nous détaillerons uniquement les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) françaises et nous parlerons uniquement de la notion de médicaments à usage humain.

I. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

A. Histoire des BPF

1. Définition

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practice (GMP) en anglais comme « *un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché* ». Ce guide se rapporte à la fabrication, au contrôle analytique et à la libération de substances pharmaceutiques à usage humain et différencie les exigences concernant la molécule active à celles du produit fini. Les BPF servent de référence lors des inspections de l'ANSM.

⁴⁰Légifrance (2016) *Code de la santé publique-Article L5121-5*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/

Ce concept des BPF a vu le jour pour la première fois aux Etats Unis en 1963. La FDA a élaboré le tout premier guide des GMP à la suite de divers scandales sanitaires notamment celui de la Thalidomide afin d'éviter que cela ne se reproduise.

Au niveau national, la première édition française est apparue en 1978. Concernant l'Europe, le premier guide européen des BPF a été publié en 1991 en vue de la création du marché unique européen qui reposait sur le principe de la libre circulation des biens et de personnes et supposait donc l'harmonisation des normes. Les certificats BPF de tous les fabricants à travers l'Europe peuvent être retrouvés en ligne sur EudraGMP, une base de données ayant été créée afin de les regrouper.

Les BPF européennes sont composées de 2 parties : la première concerne les médicaments à usage humain (Directive 2003/94/EC) et la seconde les médicaments à usage vétérinaire (Directive 91/412/EEC). Le Règlement délégué 1252/2014 vient compléter la Directive 2003/94/EC et porte sur les substances actives pour les médicaments à usage humain. Ces textes sont opposables par la loi et sont transposables dans chaque pays européen.

Aujourd'hui, cette notion de BPF est étendue à l'international puisque quasiment tous les pays ont leur propre BPF. Nous pouvons citer notamment le Japon, l'Australie ou encore le Canada.

2. Objectifs

Autrefois, le contrôle du médicament était effectué uniquement en bout de chaîne. Au XXe siècle, les industriels développent la notion de « contrôle qualité » consistant à réaliser des contrôles statistiques sur des échantillons de produits à différents niveaux de la chaîne de production. Aujourd'hui, les industriels s'engagent à fournir des produits de qualité en les contrôlant tout au long de leur procédé de fabrication. C'est un des principes clés des BPF : la qualité est un phénomène continu, pas seulement pris en compte sur le produit fini.

Ainsi, les BPF sont une approche d'analyse de risques du XXIème siècle qui consiste à mettre en place un certain nombre de pratiques pour éviter que des erreurs ne surviennent pendant la fabrication d'un médicament. Leur finalité est de garantir la sécurité et l'efficacité d'un produit pharmaceutique.

Un médicament doit être conforme à ses spécifications définies dans son autorisation de mise sur le marché et ne doit pas exposer le patient à un risque relatif à la sécurité, la qualité ou à l'efficacité de celui-ci. Dans cette optique, les BPF ont comme principaux objectifs de :

- Limiter les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe) ;
- Limiter les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

Elles soulignent également l'importance de l'organisation et la nécessité des pratiques d'hygiène qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

Elles s'appuient sur 3 grands principes :

- La traçabilité du produit pharmaceutique
- L'intégrité des données
- La répartition claire des responsabilités permettant de restituer qui a fait quoi, quand et comment

3. Contenu

Les textes des BPF européennes sont composées de 4 parties et de 19 annexes ou lignes directrices :

- La partie 1 concerne la fabrication des médicaments à usage humain et comporte 9 chapitres
- La partie 2 concerne la fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments, établie sur la base de la ligne directrice ICH Q7
- La partie 3 énonce les différentes exigences réglementaires relatives aux BPF comme la gestion du risque qualité avec l'ICH Q9 ainsi que le système de qualité avec l'ICH 10. Elle évoque également les exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot et l'évaluation formalisée de risque concernant les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.
- La partie 4 présente une partie spécifique des BPF des médicaments de thérapies innovantes.

Les annexes traitent de la spécificité de fabrication de certaines catégories de médicaments comme les médicaments stériles, biologiques ou encore les médicaments radiopharmaceutiques.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à la partie 1 des guides de BPF relative à la fabrication des médicaments à usage humain. Celle-ci est composée de 9 chapitres :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspection

Il est important de souligner que les BPF françaises sont une traduction des BPF européennes avec certaines spécificités. En effet, les BPF françaises introduisent le terme de pharmacien responsable qui n'existe pas dans le texte anglais. Le texte européen ne parle que de « personne qualifiée », celle-ci ne désignant pas systématiquement un pharmacien.

Le pharmacien responsable est, comme son nom l'indique, responsable de la conformité à ces Bonnes Pratiques. Son rôle et ses responsabilités seront détaillés plus tard dans cette thèse.

4. Les 10 principes des BPF et les 5M

Les 10 grands principes résumant les BPF à appliquer en industrie pharmaceutique sont les suivants :

- 1) **Écrire** les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux GMP et à une production de qualité régulière.
- 2) **Suivre** scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- 3) **Renseigner** rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

- 4) **Prouver** que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- 5) **Intégrer** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- 6) **Effectuer la maintenance** des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- 7) **Développer et démontrer** clairement les compétences au poste de travail.
- 8) **Protéger** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- 9) **Construire la qualité** dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- 10) **Planifier et effectuer** régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

Ces principes peuvent également être simplifiés par les 5M :

- **Matériel** : celui-ci doit être identifié, entretenu, nettoyé et qualifié
- **Méthodes** : celles-ci doivent être disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées et auditées
- **Main-d'œuvre** : celle-ci doit être formée et habilitée au poste de travail
- **Matières** : elles doivent être identifiées et contrôlées
- **Milieu** : celui-ci doit être doté d'infrastructures de production qualifiées.

B. Risques de non-respect des BPF

La conformité aux BPF est essentielle afin de garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. En effet, chaque étape de fabrication doit être scrupuleusement contrôlée car le moindre changement peut avoir des conséquences dramatiques sur le médicament. Comme évoqué précédemment, ce dernier n'est pas un produit de consommation comme les autres, il est destiné à des patients dans un but thérapeutique et doit donc avoir une qualité irréprochable.

Les BPF définissent un référentiel réglementaire afin de protéger les patients et réduire les risques d'anomalie pour l'industrie pharmaceutique. Elles participent également au maintien de la régularité de la production et à la réputation de l'entreprise.

En cas de non-application de ces principes, différents types de risques peuvent survenir :

- Le risque qualité qui remet en cause la conformité du produit : les fabricants n'étant pas en conformité avec les BPF peuvent produire des médicaments de mauvaise qualité ; ce qui amène au risque suivant.
- Le risque pour la sécurité du patient qui peut mettre sa vie en danger lorsque le médicament n'a pas l'effet thérapeutique souhaité voire pire provoque des effets délétères.
- Le risque réglementaire lorsque des écarts trop importants sont détectés lors d'une inspection des autorités
- Le risque de coûts liés à la qualité : le rappel de lots ainsi que leur destruction engendrent des coûts pour l'entreprise
- Le risque pour le personnel : la formation et l'organisation des activités sont primordiales afin d'éviter des accidents de travail
- Le risque pour l'environnement qui peut être dû par exemple à la destruction d'un lot ⁴¹

L'histoire de la falsification et de la contamination de l'Héparine chinois en 2008 illustre un cas concret de non-respect aux exigences des BPF. Ce scandale sanitaire a causé la mort de plus de 81 personnes aux Etats Unis due à une mauvaise qualité de l'héparine. Les producteurs chinois avaient ajouté à la matière première naturelle un dérivé sur-sulfaté du sulfate de chondroïtine, ce dernier étant moins coûteux. Une enquête a également démontré une fréquence insuffisante des inspections de la FDA auprès de la Chine. En conséquence, la réglementation des BPF et les inspections ont été impactées par cette affaire, notamment en matière de qualification des fournisseurs.⁴²

Les établissements pharmaceutiques fabricants ont l'obligation de se conformer aux BPF. La directive 2003/94/CE énonce les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de

⁴¹ Cefira (2010). Formation : *Transformer mon quotidien et les GMP en les GMO au quotidien*.

⁴² Jean Denis Malet (2020). 5^e année de Pharmacie. *Les BPF européennes : Points fondamentaux*. Marseille, France. Consulté le : Mai 2021

Fabrication (BPF) s'appliquant aux médicaments à usage humain. Nous traiterons uniquement de la partie 1 de ces BPF.

C. Exigences des BPF

Les BPF délivrent des instructions aux fabricants couvrant toutes les étapes de fabrication, afin d'améliorer leur production dans un environnement sécurisé.

Dans cette partie, il ne s'agira pas de détailler l'intégralité des chapitres des BPF. Nous traiterons seulement des chapitres jugés pertinents avec notre sujet : Personnel, Locaux et matériel, Documentation, Production et Contrôle de la qualité. Cela nous permettra ainsi de comprendre les exigences à appliquer pour la fabrication des médicaments à usage humain concernant le personnel, les locaux et le matériel ainsi que la documentation associée. Nous pourrions également suivre le procédé de fabrication d'un médicament illustré dans les chapitres 5 et 6 relatifs à la production et au contrôle qualité.

1. Chapitre 2 : Personnel

La fabrication des médicaments et le maintien d'un système qualité reposent sur la compétence de l'ensemble du personnel. Pour cela, le guide des BPF indique la nécessité de disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant et de répartir les responsabilités de façon claire et précise. Il insiste également sur la notion de formation qui doit être appropriée avec la fonction exercée.

- Attribution des responsabilités

Le fabricant doit établir un organigramme indiquant les positions hiérarchiques et attribuer les responsabilités qui ne doivent pas avoir d'impact sur la qualité. Celles-ci doivent être comprises par les personnes concernées et mises par écrit.

Les tâches spécifiques du personnel ayant des postes à responsabilités doivent être définies dans des « fiches de fonction ». Si besoin, ces derniers peuvent être remplacés par un personnel désigné possédant des qualifications adéquates.

Cette répartition des responsabilités est importante car elle permet la traçabilité des actions.

- Postes clés

Ces postes concernent celui du pharmacien responsable, du responsable de la production ainsi que le poste du responsable du contrôle qualité. Ces professionnels doivent occuper leurs postes à temps plein.

- Formation

L'évolution des nouvelles technologies ainsi que le progrès thérapeutique ont rendu la formation du personnel indispensable afin de garantir la maîtrise de la qualité et la conformité aux BPF.

Le guide des BPF mentionne 4 types de formation :

- **La formation de base** relative au système de gestion de la qualité et à la sensibilisation aux BPF
- **La formation pour le personnel nouvellement recruté** qui concerne les tâches qui lui seront assignées
- **La formation continue** du personnel qui doit être régulièrement évaluée
- **La formation spéciale** réservée aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier (produits hautement actifs, toxiques...).

Les visiteurs ou le personnel non formé devant se rendre dans des zones de production doivent recevoir des informations au préalable concernant l'hygiène et doivent être accompagnés.

- Hygiène du personnel

Les programmes de formation d'hygiène sont très importants et doivent être strictement respectés afin d'éviter tout risque de contamination pour le produit. Ceux-ci sont composés de procédures relatives à la santé, à l'hygiène ainsi qu'à l'habillement du personnel. Elles sont ajustées selon les caractéristiques des différents départements de l'entreprise.

Une visite médicale est obligatoire lors de l'embauche et d'autres peuvent être effectuées selon le type de travail concerné.

Dans les zones de production et de stockage, le personnel doit respecter certaines consignes fondamentales :

- Interdiction de manger, boire ou fumer

- Porter des vêtements protecteurs adaptés
- Eviter le contact direct avec des produits et matériaux non protégés

2. Chapitre 3 : Locaux et matériel

Le fabricant se doit de disposer de locaux adaptés, qualifiés et contrôlés. Il doit également minimiser les risques d'erreur et les contaminations croisées afin d'être compatible avec les opérations à effectuer. Ces locaux sont construits de manière à éviter la pénétration d'insectes ou d'animaux et permettre un entretien et un nettoyage efficaces n'exposant pas à un risque pour la qualité du produit.

De plus, certains paramètres comme la température, l'humidité ou la ventilation doivent être adaptés afin de garantir la qualité et l'intégrité du médicament.

Les locaux doivent être agencés de telle façon que les zones de production, de stockage et du contrôle de la qualité ne soient pas un lieu de passage et soient accessibles uniquement au personnel y travaillant.

- Zones de production

Ces zones concernent la production et le conditionnement du médicament. Le risque de contamination croisée doit être maîtrisé en prenant des mesures appropriées. Pour certains médicaments, il est nécessaire d'avoir des locaux distincts pour prévenir ce risque. Les risques de confusion doivent également être minimisés en organisant l'espace de rangement du matériel.

L'agencement des locaux est effectué logiquement selon les étapes de fabrication.

Afin de faciliter le nettoyage, les surfaces intérieures telles que les murs, le sol et le plafond, doivent être lisses. Les canalisations, les éclairages ainsi que les conduites d'évacuation doivent être appropriés au type de produit fabriqué.

- Zones de stockage

Les zones de stockage sont adaptées et ont une taille appropriée afin de garantir le stockage de différents types de produits (matières premières, articles de conditionnement, produits finis, en quarantaine...).

Les conditions de température et d'humidité sont appropriées et contrôlées régulièrement pour garantir l'intégrité des produits.

Des zones distinctes sont créées afin de différencier les produits en quarantaine des produits refusés, rappelés ou retournés. Les produits hautement actifs sont stockés dans des zones spécifiques sécurisées.

- Zones de contrôle de la qualité

Les laboratoires de contrôle doivent avoir une taille suffisante afin d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Ils sont séparés des zones de production, ce qui est d'autant plus important lorsque des produits sont des substances particulières, comme les produits biologiques ou les radioactifs.

- Zones annexes

Ces zones sont séparées des zones précédemment évoquées et concernent :

- Les zones de repos et de restauration
- Les ateliers d'entretien
- Les animaleries

Il y a également les zones des vestiaires et des sanitaires dont l'accès ne doit pas donner directement sur les zones de production et de stockage.

- Matériel

Le matériel est choisi pour convenir à l'usage auquel il est destiné et conçu de telle sorte que son nettoyage soit facilité et qu'il n'altère pas la qualité du produit. Le matériel de nettoyage ne doit pas constituer une source de contamination.

Un étalonnage régulier est effectué pour le matériel de pesée, de mesure, d'enregistrement et de contrôle.

Le matériel défectueux doit être identifié et étiqueté et retiré des zones de production et de contrôle.

3. Chapitre 4 : Documentation

La documentation est indispensable au maintien du système d'assurance qualité et constitue un point clé des BPF. Elle permet la traçabilité de toute action impliquée dans la qualité du médicament. Celle-ci est très importante afin de prouver la conformité aux différentes exigences des BPF lors d'une inspection. Les BPF décrivent l'objectif principal du système

documentaire qui est « *d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent - directement ou indirectement- sur tous les aspects de la qualité des médicaments* ».

Tout ce qui n'est pas écrit n'existe pas dans l'industrie pharmaceutique !

- Catégories de documents

Les principaux types de documents utilisés sont :

- L'Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (ou Site Master File) qui est un document détaillant les activités du fabricant mentionné dans l'article R. 5124-46 du CSP.
- Les instructions qui donnent des consignes et des exigences. Elles englobent les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle, les procédures, les protocoles ainsi que les cahiers des charges.
- Les enregistrements / rapports qui constituent un élément essentiel des BPF. Ils permettent d'apporter la preuve de la conformité aux exigences et de garantir la traçabilité en retraçant l'historique de ce qui a été réalisé. Ils comprennent les certificats d'analyses qui fournissent notamment des informations sur les résultats des contrôles effectués sur le produit.



Figure 10 : Pyramide documentaire

Source : http://www.demarcheiso17025.com/maitrise_documentation.html

- Création et caractéristiques de la documentation

La documentation doit être claire, compréhensible et facilement accessible. Celle-ci peut être de différents types comme les supports papiers, électroniques ou même photographiques.

Les documents incluant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes compétentes appropriées.

Le système documentaire est soumis aux Bonnes Pratiques documentaires et doit être adapté selon la catégorie du document. Lorsqu'une saisie manuscrite est nécessaire, l'écriture doit être lisible et indélébile. Si un document est modifié, la correction doit être signée et datée et doit permettre la lecture de la version initiale.

La documentation doit être conforme aux spécifications de l'AMM du produit.

- Archivage des documents

L'archivage doit garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute sa durée. Les exigences en matière d'archivage seront différentes selon le type de document et de médicament concerné.

Par exemple, les dossiers de lots doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant alors que pour les médicaments expérimentaux, ceux-ci doivent être conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé.

Par ailleurs, les documents concernant des données brutes relatives à la validation des procédés de fabrication doivent être archivés tant que l'AMM mentionnant celles-ci, est en vigueur.

4. Chapitre 5 : Production

La production pharmaceutique correspond à l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis, de la fabrication à son conditionnement, en passant par la maintenance et la logistique. Elle doit aboutir à un produit ayant un haut niveau de qualité et conforme aux exigences de son autorisation de mise sur le marché.

- Généralités

Les zones de fabrication doivent être accessibles uniquement au personnel autorisé et la production doit être effectuée par des personnes compétentes appropriées. Des mesures et des

procédures doivent être mises en place afin de permettre tous les contrôles nécessaires durant la production et d'éviter toute contamination du produit. Ces procédures écrites décrivent les différentes opérations de production et doivent être strictement respectées. En cas d'écart, la personne compétente adéquate doit écrire une dérogation.

Si une importante modification de procédé de fabrication ou une introduction d'une nouvelle formule a lieu, celles-ci doivent avoir fait l'objet d'une validation afin de démontrer leur efficacité et leur reproductibilité.

- Prévention des contaminations croisées

La contamination croisée est définie dans les BPF comme : « *la contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit* ».

Celle-ci doit être évitée et maîtrisée en adoptant un processus de gestion de risques qualité approprié. Afin de contrôler ces risques, les BPF recommandent des mesures techniques ainsi que des mesures organisationnelles dont l'efficacité doit être régulièrement évaluée.

- Opérations de fabrication

Avant de débiter toute opération de fabrication, il est indispensable de contrôler la propreté de la zone de fabrication et le matériel utilisé ainsi que la suppression des produits et documents inutiles. Ce processus est appelé « vide de ligne ».

Les produits intermédiaires et en vrac sont stockés dans des conditions appropriées. Les contrôles nécessaires à effectuer doivent être enregistrés.

- Opération de conditionnement

Avant de débiter toute opération de conditionnement, un processus de vide de ligne doit être également réalisé.

Il convient de limiter tout risque de contamination croisée. Les récipients doivent être propres afin d'éviter la présence de contaminants.

Afin d'éviter toute erreur de confusion, les étiquettes doivent être apposées directement après l'opération. L'étiquetage doit être vérifié et se doit d'être visible.

Différents contrôles sont effectués en ligne de conditionnement afin de vérifier l'état des articles.

5. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité permet de garantir la qualité des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis. Il constitue un point clé des BPF du fait que son champ d'activités concerne l'ensemble des étapes qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit. De ce fait, ce chapitre doit être lu parallèlement à toutes les autres parties pertinentes.

- Généralités

Tout établissement pharmaceutique de production doit comporter un département de contrôle de la qualité dirigé par une personne compétente appropriée et indépendante hiérarchiquement des autres départements.

Les principales missions du département du contrôle de la qualité mentionnées dans les BPF portent notamment sur :

- L'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité,
 - La supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis le cas échéant,
 - La vérification de l'étiquetage des contenants des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis,
 - Le contrôle de la stabilité des produits,
 - Une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits
- Bonnes pratiques de laboratoire

Les locaux et les équipements des laboratoires de contrôles répondent aux mêmes exigences détaillées dans le chapitre 3 des BPF.

La sous traitance de certaines opérations est possible mais doit néanmoins être strictement encadrée.

Les échantillons doivent être représentatifs des lots dont ils sont issus et leur prélèvement est réalisé conformément aux procédures écrites en vigueur.

Les opérations de contrôles mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectuées selon les méthodes approuvées. Ces contrôles et leurs résultats doivent être enregistrés et vérifiés par rapport à leur référence.

Le programme de suivi de stabilité est réalisé sur les médicaments dans leur conditionnement final et le cas échéant sur les produits en vrac. Son objectif est de suivre la stabilité du médicament pendant toute sa durée de vie et de vérifier sa conformité avec les spécifications mentionnées sur l'étiquetage relatives aux conditions de stockage. Ce programme doit suivre des procédures écrites préalablement déterminées et les résultats doivent être consignés dans un rapport spécifique. Ces derniers doivent être transmis à la personne compétente et notamment au pharmacien responsable. Il est obligatoire de mettre au moins un lot par an en stabilité pour chaque produit fabriqué dans l'établissement pharmaceutique.

D. Modifications périodiques des BPF

La première édition française des BPF date de 1978. Depuis leur création, celles-ci n'ont cessé d'évoluer et subir des modifications périodiques afin de se conformer aux évolutions technologiques et scientifiques et ainsi continuer de garantir la sécurité des médicaments.

La deuxième édition française est sortie en 1985 et se réfère à l'arrêté du 1er octobre 1985 relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutique. Cet arrêté énonce « *des recommandations permettant de préciser les objectifs à atteindre dans l'organisation et le contrôle de la fabrication de la production pharmaceutique.* » C'est en Janvier 1989 que naît la première édition du guide européen des BPF. La première directive de la Commission (91/356/CEE) établissant les principes et lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain a été publiée le 1er Janvier 1992. Ainsi, en 1993, la version française du guide européen des BPF est mise à jour.⁴³

Lui a succédé l'édition de 1995 elle-même modifiée par l'arrêté du 10 août 2004 relatif aux BPF. La principale nouveauté apportée par cet arrêté est l'introduction de deux nouvelles lignes directrices relatives à la « qualification et validation » et à « la libération paramétrique ».⁴⁴

⁴³Jacques Morenas (2011). *La nécessaire évolution des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation*. Consulté le : Juin 2021 sur Acadpharm : https://www.acadpharm.org/dos_public/MORENAS_Jacques_2011.03.02.pdf

⁴⁴Légifrance (2004) *Journal officiel électronique authentifié n° 0196 du 24/08/2004*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=3x2NnVkbidp0wPELzs1F1iL_Io1YsmDK6sXM7d5GJdk=

Le guide des BPF européen ne comportait jusqu'en 2005 qu'une unique partie constituée de 9 chapitres (gestion de la qualité, personnel, locaux et matériel, documentation, production, contrôle de la qualité, fabrication et analyse en sous-traitance, réclamations et rappels, auto-inspection) et d'une vingtaine d'annexes relatives à des exigences plus spécifiques. L'édition française contenait à cette période une annexe spécifique pour la fabrication des médicaments homéopathiques qui a été enlevée lors de l'édition mise en ligne en 2009/2010. La nouvelle version des BPF en 2005 est importante car le guide est alors décomposé en 2 parties. Cette 2^e partie composée de 19 chapitres, correspond à l'ancienne annexe 18 relative aux matières premières pharmaceutiques actives correspondant au fruit du travail de l'ICH Q7. Ainsi en 2007, la 2^e partie du guide européen des BPF relative aux lignes directrices applicables aux substances actives utilisées dans la fabrication des médicaments est transposée en droit français.⁴⁵

En 2010, la structure du guide des BPF européen est de nouveau modifiée par la Commission Européenne en introduisant une 3^e partie concernant un ensemble de textes à titre informatif permettant d'éclaircir les exigences attendues par les autorités. En plus de ces 3 parties, les annexes autrefois nommées "Lignes directrices particulières" sont conservées dans cette nouvelle édition et sont désormais au nombre de 18 en comptant les annexes spécifiques au médicament vétérinaire. C'est en 2013 que la France adopte cette nouvelle partie en prenant en compte les modifications successives apportées aux principes de BPF. Ces modifications concernent notamment la mise à jour du chapitre 7 relatif à l'externalisation des activités pharmaceutiques. La révision de ce dernier a permis d'élargir les exigences liées aux activités externalisées afin d'en renforcer leur maîtrise.⁴⁶

La décision du 29 décembre 2015 ⁴⁷ adoptée par le directeur général de l'ANSM, intègre des modifications importantes reprises par le GMP européen dans un document unique afin de faciliter son application. De nouveaux chapitres (3, 5, 6 et 8) ont été ajoutés.

⁴⁵Légifrance (2007) *Journal officiel électronique authentifié n° 0176 du 01/08/2007*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=PQBumruC0cBKtcsiFEkNI7wrz_FxX4n3ui1wgdsrojQ=

⁴⁶JD Mallet (2011) *Une vague d'amendements déferle sur le guide Européen des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)* : la Vague vol 32 p.12.

⁴⁷Légifrance (2016) *Journal officiel électronique authentifié n° 0024 du 29/01/2016*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Xk2goFzZjB1z4Z17WxiQSfiR_kLOeqYv_OnSiGFBhAg=

Le chapitre 3 relatif aux locaux apporte comme principal changement l'approche des risques pour la gestion de la contamination croisée. Ainsi, dorénavant, une analyse de risques doit être effectuée et intégrée au système qualité.

Le chapitre 5 sur la production apporte des points importants concernant :

- L'approche par le risque pour les préventions des contaminations croisées qui est en lien avec le chapitre 3
- La gestion des fournisseurs et l'achat des matières premières qui apportent des exigences supplémentaires de suivi
- La pénurie des produits dues à des contraintes de fabrication qui oblige le fabricant à avertir le titulaire de l'AMM

Le chapitre 6 relatif au contrôle qualité énonce des précisions sur le suivi des stabilités et introduit un nouveau paragraphe sur le « Transfert technique des méthodes d'analyse ».

Enfin le chapitre 8 concernant les réclamations et les rappels établit notamment les points suivants :

- Les principes de gestion de risques s'exercent durant toutes les étapes du processus des réclamations
- Lors d'un défaut qualité détecté, les autorités doivent être averties
- Les rôles et les responsabilités avec les prestataires doivent être définis
- Le personnel doit être formé de manière adéquate
- Le pharmacien responsable doit être prévenu de toute décision de rappel ou d'investigation
- Les défauts qualités et leur fréquence doivent être analysés⁴⁸

La décision du 30 décembre 2016 introduit une nouvelle ligne directrice relative à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

⁴⁸Florent Audureau (2016) Formation : *Les évolutions et les impacts des BPF 2015/12 bis*, Strategiqua

La décision du 6 mai 2019 modifiant la précédente, apporte un point clé puisqu'une nouvelle partie spécifique aux médicaments de thérapie innovante ainsi qu'une annexe relative à la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments à usage humain sont adoptées. La parution de cette décision permet d'être en phase avec l'évolution thérapeutique moderne.

Enfin la décision du 26 novembre 2020 étant la version en vigueur mentionne une modification de l'annexe concernant la libération paramétrique.

Pour conclure sur les modifications périodiques des BPF, ce guide est en constante évolution afin de répondre aux évolutions réglementaires, scientifiques et techniques avec comme principal objectif de renforcer la sécurité des patients. Celui-ci constitue un élément essentiel en termes d'évaluation de la qualité des médicaments. Il n'a pas seulement une portée nationale, c'est une référence pour un grand nombre de pays à l'international.

Dans un contexte de mondialisation et une volonté d'harmonisation, des textes réglementaires comme l'ICH Q9 et Q10 ont été également introduits comme des recommandations à suivre.

II. Exigences réglementaires relatives aux BPF

La partie 3 rassemble un ensemble de textes relatifs aux BPF. Ces textes ne sont pas opposables mais sont donnés à titre informatif afin de clarifier certaines attentes réglementaires. Parmi ceux-ci, nous pouvons retrouver les lignes directrices de l'ICH : Q9 et Q10. Il est important de souligner que seul le texte des BPF est applicable, les lignes directrices ICH ne créent pas de nouvelles attentes au-delà des exigences réglementaires actuelles.

A. ICH Q9: Quality Risk management

De nombreux secteurs d'activités autres que pharmaceutiques notamment la finance ou les assurances, utilisent les processus de gestion de risque. Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, la qualité est un élément primordial pour assurer la sécurité des patients. La gestion des risques est donc un composant précieux afin de maintenir un système de qualité efficace.

1. Objectif

Ce texte a été inclus dans le guide des BPF depuis Mars 2008 et concerne le management du risque qualité. Sa mise en application en Europe a provoqué un amendement au Chapitre 1, visant à ajouter les principes de gestion du risque qualité dans les BPF.

Son principal objectif est de proposer une approche systématique de la gestion du risque afin de garantir la qualité du produit tout au long de son cycle de vie et ainsi assurer la sécurité du patient.

L'ICH Q9 énonce 2 grands principes relatifs au management du risque qualité :

- L'évaluation du risque Qualité doit se fonder sur des connaissances scientifiques et a pour but la protection du patient
- Le processus de gestion de risque doit être approprié par rapport au niveau de risque concerné

Pour être efficace, la gestion des risques doit être menée par les acteurs concernés grâce à une organisation robuste permettant de mobiliser les ressources nécessaires. Ainsi la formation du personnel à ce processus est primordiale.

Les avantages de cette approche par le risque sont notamment l'accélération et la fiabilisation du traitement des événements pour les productions de routine permettant ainsi d'éviter des coûts relatifs à la non-qualité.⁴⁹

2. Champs d'application

Cette directive présente des principes et des exemples d'outils pour la gestion du risque qualité qui peuvent être appliqués aux différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces derniers correspondent au développement, la fabrication, la distribution ainsi que les processus d'inspection et de soumission/révision tout au long du cycle de vie des substances médicamenteuses, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation de matières premières, de solvants, d'excipients, des articles de conditionnement et d'étiquetage des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques).

3. Etapes de la gestion des risques

L'ICH Q9 définit le risque comme « *la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité* ».

⁴⁹ Landrieu, C et Pingault, P (2015). *La QRM : Quel ticket d'entrée pour quels enjeux ?* : La Vague n°47, p.22-24.

Ce processus de gestion de risques s'articule autour de 4 étapes principales résumées dans le diagramme ci-dessous :

- L'appréciation du risque comprend l'identification de risques, l'analyse et l'évaluation de risques
- La maîtrise du risque englobe la réduction et l'acceptation du risque
- La communication des risques permet aux acteurs pharmaceutiques de les prendre en considération
- La revue des risques permet la mise à jour des dossiers de gestion de risques

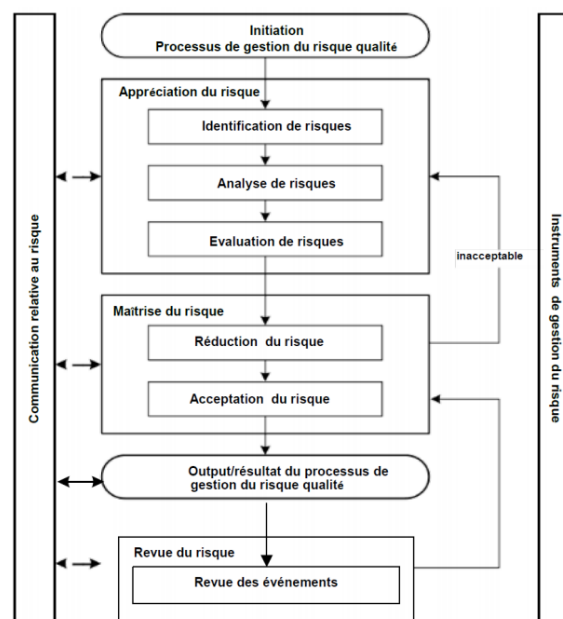


Figure 11 : Processus de gestion de risques issu d'ICH Q9

Source : <http://www.ich.org/home.html>

Comme nous pouvons le remarquer sur la figure ci-dessus, la communication relative au risque est un élément important demeurant tout au long du processus de gestion de risques. Ce processus doit être continu lors des étapes de fabrication du médicament afin de pouvoir maîtriser sa qualité. Dans cette optique, les instruments de gestion du risque doivent être utilisés pendant tout le procédé.

Il est important de préciser que la gestion des risques qualité n'exonère pas l'obligation de se conformer aux autres exigences réglementaires. Néanmoins, une gestion des risques efficace

peut accroître la confiance entre l'industrie pharmaceutique et les autorités et permettre de faciliter les prises de décisions.

B. ICH Q10: pharmaceutical quality system

D'après la Directive 2003/94/CE de la Commission Européenne établissant les principes et lignes directrices de BPF concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, « *Tous les fabricants doivent mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité de leurs opérations de fabrication, ce qui exige l'application d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique* ». ⁵⁰

La partie III des BPF comprend notamment la ligne directrice ICH Q10, en vigueur dans sa version définitive depuis Juin 2008.

1. Objectifs

Le texte ICH Q10 décrit un modèle harmonisé de système qualité efficace et oriente l'entreprise en matière d'organisation. Il est basé sur l'aspect qualité des normes ISO comprenant les exigences des BPF et complète la ligne directrice ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et ICH Q9 « Gestion des risques Qualité » et est destiné à être utilisé avec les exigences régionales des BPF.

Cette directive se résume autour de 3 principaux objectifs visant à compléter les BPF :

- Assurer la réalisation d'un médicament de qualité
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise de la qualité
- Faciliter l'amélioration continue

Pour réaliser ces objectifs, l'ICH Q10 apporte des points clés pour permettre une organisation de la qualité optimale :

- La gestion des connaissances du produit et des procédés doit être maîtrisée tout au long du cycle de vie du produit

⁵⁰ Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex. (2003) *DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*. Consulté le : Mai 2021, sur Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=LV>

- La gestion des risques est utilisée pour évaluer et contrôler les risques potentiels liés à la qualité
- Le manuel Qualité permet de décrire l'organisation du système qualité
- La responsabilité de la direction est indispensable pour le maintien du système
- L'amélioration continue doit être prise en compte tout au long du cycle de vie du produit

2. Champ d'application

Cette ligne directrice s'applique aux substances pharmaceutiques (API), aux médicaments, aux produits biotechnologiques et biologiques.

Le Système Qualité pharmaceutique décrit dans l'ICH Q10 s'applique à toutes les étapes du cycle de vie d'un produit comme l'indique la Figure 12 :

- Le développement pharmaceutique qui regroupe le développement de la substance active ; la formulation ; la fabrication des médicaments expérimentaux ; le développement du système de délivrance (si applicable) ; le développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ainsi que le développement des méthodes analytiques.
- Le transfert de technologie pour les nouveaux produits, à l'intérieur ou entre sites de fabrication
- La fabrication commerciale : équipements, production, contrôle qualité, assurance qualité, libération, stockage, distribution,
- L'arrêt du produit : Conservation des documents et des échantillons, surveillance des produits.

Nous pouvons noter que l'ICH Q10 intègre plus d'étapes du cycle de vie du produit que les BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit.

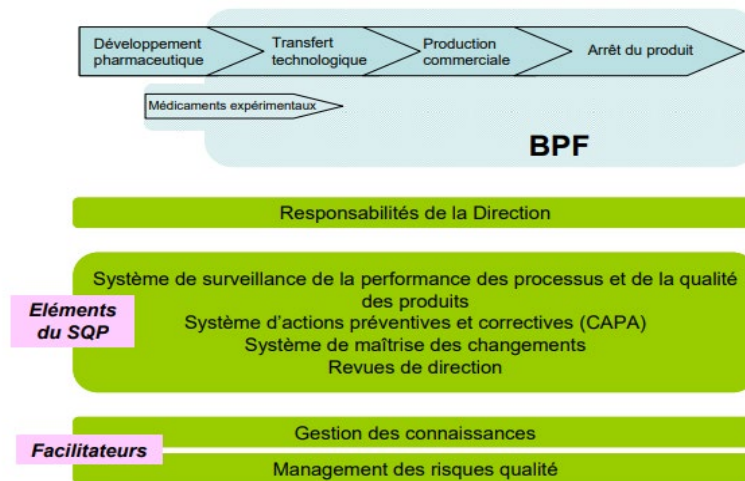


Figure 12: Caractéristiques du système qualité

Source : <http://www.ich.org/home.html>.

La figure 12 illustre les principales caractéristiques du modèle de système de qualité du secteur pharmaceutique de l'ICH Q10 tout au long du cycle de vie du produit (partie supérieure du diagramme).

La première barre horizontale illustre l'importance des responsabilités de la direction durant toutes les étapes du cycle de vie du produit. La barre horizontale suivante énumère les éléments du système qualité qui constituent les principaux piliers à appliquer de manière appropriée à chaque étape du cycle de vie, en reconnaissant les opportunités d'identifier les domaines d'amélioration continue.

La série de barres horizontales situées sur la partie inférieure de la figure illustre les facilitateurs incluant la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité, applicables également à toutes les étapes du cycle de vie. Ces derniers sont un support afin de réaliser les objectifs du système qualité qui sont de réaliser un médicament de qualité, d'établir et de maintenir un état de contrôle et de faciliter l'amélioration continue.

3. Contenu de l'ICH Q10

Le texte ICH Q10 comporte les chapitres suivants :

- 1) Système Qualité Pharmaceutique
- 2) Responsabilité de la Direction
- 3) Amélioration continue de la performance des processus et de la Qualité des produits

4) Amélioration continue du Système Qualité Pharmaceutique

Afin d'être en conformité avec cette ligne directrice⁵¹, les éléments suivants devraient déjà exister dans les systèmes actuels et peuvent être améliorés :

- Dans le chapitre 1 ces éléments concernent : La documentation, les processus d'achats et de sous-traitance, la surveillance des processus et de la qualité des produits, le système CAPA, la gestion des changements, ainsi que les indicateurs.
- Dans le chapitre 2 ces éléments sont : la gestion des ressources, la gestion des activités sous-traitées et des achats et la gestion des changements de propriété du produit.

Le chapitre 3 introduit de nouveaux éléments à prendre en compte dans un système qualité déjà mis en place, comme la revue de direction de la performance des procédés et de la qualité du produit et doit s'appliquer à toutes les étapes du cycle de vie du produit. De même le chapitre 4 évoque la revue de direction du système qualité pharmaceutique, la surveillance des facteurs externes et internes ainsi que l'utilisation des données de sortie de la revue y compris la remontée des questions pertinentes à la haute direction.

Pour conclure, les lignes directrices ICH Q9 et ICH Q10 sont des textes réglementaires non opposables qui ont pour but d'orienter les industriels en matière de qualité dans un souci d'harmonisation et de protection des patients.⁵²

C. Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

La mondialisation et l'évolution des exigences réglementaires rendent nécessaires une coopération internationale des autorités réglementaires afin d'optimiser l'utilisation des ressources et de garantir la sécurité des produits de santé.

Les Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM) ont comme objectif de simplifier les processus d'inspection en matière des BPF et ainsi faciliter les importations et les exportations de médicaments. Les autorités de l'UE peuvent alors se baser sur les inspections réalisées par d'autres autorités, et sont exemptes de révéifier les produits importés dans l'Union. Elles peuvent également communiquer les informations recueillies de potentiels problèmes de qualité des produits. L'UE a contracté des accords de reconnaissances mutuelle avec l'Australie, le Canada, le Japon, la Nouvelle-Zélande, la Suisse et les États-Unis depuis 2019. Elle a également

⁵¹J.Donon-Maigret « Mise en place d'un système qualité en conformité avec avec l'ICH Q10, Vague, A3P, Pour Prod Propres Stériles, Vol 37.

⁵² ICH. *ICH Guidelines*. Consulté le : Juillet 2021 sur le site : <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>

conclu un accord semblable avec l'Israël dénommé « Accord sur l'évaluation de la Conformité et l'Acceptation des produits industriels » (ACAA).⁵³

Dans le cadre d'un accord relatif aux BPF, un certificat de lot doit être délivré par le fabricant du pays exportateur pour chaque lot transféré entre pays signataires. Lors d'un ARM, le texte des BPF indique que tous les établissements de fabrication doivent être situés dans le pays délivrant le certificat ou dans un autre pays signataire de l'ARM et bénéficiant d'une réciprocité des accords actuellement en vigueur. Dans le cadre de l'ACAA de l'Union Européenne avec Israël, tous les sites de contrôle qualité devront être localisés en Israël ou dans un des Etats membres de l'UE une fois qu'il sera mis en place.

Le certificat de lot permet d'attester de la conformité du lot aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché du pays concerné et ainsi de démontrer sa qualité. Il doit comporter une description des spécifications du médicament, des méthodes analytiques utilisées et les résultats obtenus ainsi qu'une déclaration de conformité aux BPF. Le pharmacien responsable signe ce certificat de lot démontrant que celui-ci est qualifié pour être libéré en vue de sa vente ou de sa distribution/ exportation. Cette certification est décrite dans l'annexe 16 des BPF dont nous parlerons plus en détail dans une prochaine partie.

La certification d'un lot est applicable pour les substances pharmaceutiques actives et les médicaments expérimentaux utilisés dans le cadre des autorisations d'essais cliniques et le cas échéant pour les produits non finis, tels que les produits intermédiaires, vrac ou partiellement conditionnés.⁵⁴

D. Autres exigences réglementaires : code du travail, législation des entreprises

Outre les textes réglementaires régissant les produits de santé et les établissements pharmaceutiques, l'industrie pharmaceutique suit également le code du travail et la législation des entreprises.

Selon l'article L5124-2 du CSP, « *toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien* ». Celui-ci est nommé pharmacien

⁵³Commission Européenne. *Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques*. Consulté le : Juillet 2021 sur le site : [https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr#:~:text=Les%20accords%20de%20reconnaissance%20mutuelle%20\(ARM\)%20des%20bonnes%20pratiques%20de,dans%20l%27Union%20et%20de](https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr#:~:text=Les%20accords%20de%20reconnaissance%20mutuelle%20(ARM)%20des%20bonnes%20pratiques%20de,dans%20l%27Union%20et%20de)

⁵⁴ANSM (2020). *Les Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>

responsable.⁵⁵ D'après l'Ordre national des pharmaciens, la France compte 446 pharmaciens responsables en 2021

III. Le pharmacien responsable en France : ses devoirs au sein d'un établissement pharmaceutique de production

Le droit communautaire instauré par la Directive 2001/83 EC introduit le terme de « personne qualifiée » dans l'UE. En France, ce terme est remplacé par celui de « pharmacien responsable » qui possède une position statutaire couvrant des responsabilités plus larges que celles des personnes qualifiées. Tout établissement pharmaceutique doit disposer d'un pharmacien responsable.

A. Statuts

Le pharmacien responsable est mandataire social participant à la direction générale ou à la gestion de la société. Sa fonction dépendra du statut juridique de la société énoncé dans l'article R. 5124-34 du CSP :

- Dans les Sociétés Anonymes : le pharmacien responsable sera Président ou Directeur Général
- Dans les SA avec directoire : il sera Président du directoire, un autre membre du directoire ayant la qualité de directeur général, ou un directeur général unique
- Dans les SARL, EURL, sociétés en commandite, il sera Gérant
- Dans les SAS, il sera président de la société ou dirigeant auquel les statuts ont confié les missions mentionnées à l'article R. 5124-36

Le pharmacien responsable a la faculté d'informer l'ANSM en cas de désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique. Il peut également saisir le Conseil central compétent de l'Ordre pour avis en cas de révocation. Son exercice doit être personnel, c'est-à-dire qu'il ne doit pas exercer une autre activité professionnelle.

⁵⁵Légifrance (2000) *Code de la santé publique- Article L5124-2* Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689976/

B. Organisation de la responsabilité pharmaceutique

Dans un établissement pharmaceutique de production, la présence d'un pharmacien responsable est requise ainsi qu'au moins un pharmacien responsable intérimaire. Ce dernier détient alors les mêmes pouvoirs et attributions que le pharmacien responsable durant toute sa durée de remplacement. Leur identité ainsi que les dates et la période de remplacement doivent être archivées pendant une durée de 5 ans.⁵⁶

Si l'entreprise pharmaceutique est composée de plusieurs sites, un pharmacien délégué doit obligatoirement être désigné par le pharmacien responsable qui lui confie alors la responsabilité pharmaceutique pour chaque site.

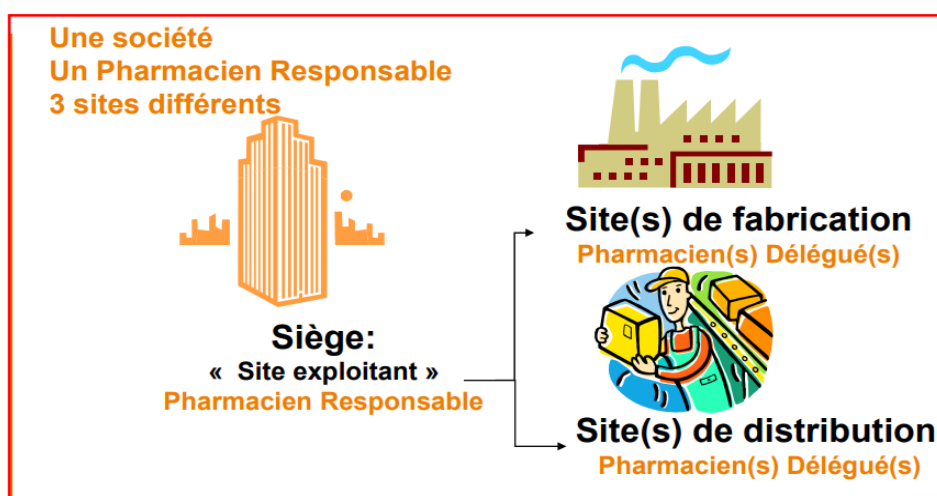


Figure 13: Organisation de la responsabilité pharmaceutique au sein d'une entreprise

Source : Ordre national des Pharmaciens :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/8576/120316/version/9/file/Pharmacien-responsable-FR.pdf>

Le pharmacien responsable doit être supporté pour assurer la gestion de l'ensemble des actes pharmaceutiques. Ainsi, le pharmacien adjoint peut l'assister en exerçant sous son autorité et le cas échéant le pharmacien délégué. Le nombre minimal de pharmaciens adjoints est déterminé en fonction de l'effectif du personnel intervenant dans les opérations pharmaceutiques suivantes :

- La fabrication et l'importation et tous les contrôles y afférents ;

⁵⁶Légifrance (2012) *Code de la santé publique- Article R5124-23*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026592337/

- Le magasinage, préparation des commandes et emballage, et, en ce qui concerne le gaz à usage médical, le transport entre les différents locaux de stockage de l'établissement ;
- Le suivi des lots, traitement des réclamations, retraits et retour des produits⁵⁷

Ce nombre est alors calculé de la manière suivante :

- 1 pharmacien adjoint pour un effectif de 20 à 35 personnes
- Un deuxième pharmacien adjoint pour un effectif de 36 à 75 personnes puis 1 par effectif de 40 personnes supplémentaires.⁵⁸

Le pharmacien responsable a l'obligation légale d'effectuer une déclaration annuelle, au conseil de l'ordre, du nombre et des noms de pharmaciens adjoints et du nombre des personnes affectées aux opérations pharmaceutiques mentionnées précédemment.

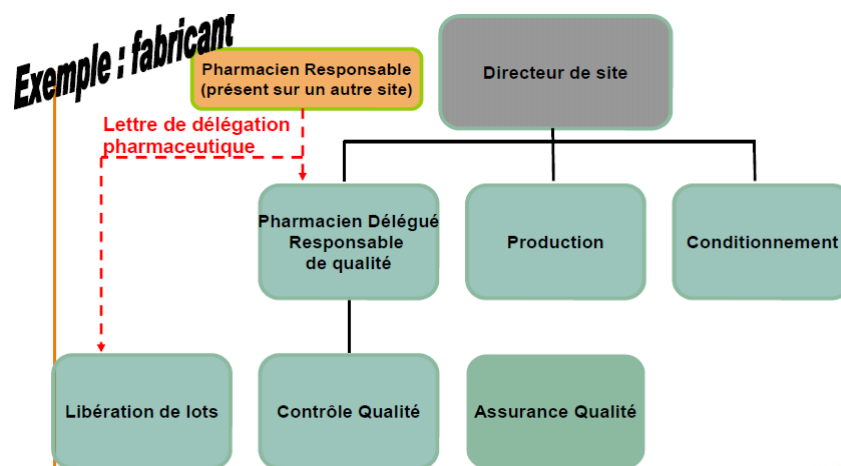


Figure 14 : Organigramme de la responsabilité pharmaceutique dans un établissement fabricant

Source : Ordre national des pharmaciens (2010) : <https://docplayer.fr/542723-Pharmacien-responsable-role-et-attributions-seul-le-code-de-la-sante-publique-s-applique.html>

C. Conditions d'exercice

Le pharmacien responsable doit être titulaire d'un diplôme européen ou d'un diplôme reconnu d'un pays tiers et parler couramment le français.

Pour exercer dans une entreprise avec au moins une activité de fabrication, il doit prétendre à une expérience minimale de deux ans, dans ces mêmes entreprises comprenant des activités

⁵⁷Légifrance (2008) *Code de la santé publique- Article R5124-40*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019378276/

⁵⁸Légifrance (2004) *Code de la santé publique- Article R5124-38*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915129/

d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

Il doit être inscrit à l'Ordre et avoir enregistré son diplôme auprès de la préfecture du lieu d'exercice. Celui-ci n'est alors valable que pour une seule entreprise ou un seul organisme. En cas d'arrêt temporaire supérieur à un an ou définitif, il doit demander son annulation.

D. Missions⁵⁹

Nous citerons les missions générales du pharmacien responsable en nous attardant sur celles relatives à la production et à la fabrication du médicament.

L'article R5124-36 énonce les principales missions du pharmacien responsable :

1° Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;

Concernant la fabrication des médicaments, le pharmacien responsable a un rôle important sur les points suivants :

- Il doit mettre en place un système documentaire permettant de définir notamment des procédures et la gestion des déviations et des non-conformités afin de permettre la traçabilité de chaque action et le maintien du système qualité.
- Il doit s'assurer que chaque lot fabriqué est conforme aux BPF, à l'AMM concernée et aux réglementations en vigueur
- Il organise la mise en place d'audits internes avec les services d'Assurance Qualité
- Il est responsable de la libération, du suivi et du rappel de lots. Celui-ci peut être dû à des problèmes relatifs à la fabrication ou à la pharmacovigilance.

2° Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

⁵⁹Légifrance (2019) *Code de la santé publique- Article R5124-36*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026903068/2013-01-02

3° Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

Ces autres demandes peuvent concerner des requêtes d'autorisation d'ouverture d'établissements pharmaceutiques ou des modifications de celles-ci. Ces requêtes doivent être adressées à l'ANSM par le biais d'une plateforme électronique dédiée. Les différentes modalités de ces autorisations seront détaillées dans la partie suivante.

4° Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5° Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;

6° Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;

7° Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions ;

8° Il veille à l'approvisionnement « approprié et continu » de tous les établissements de grossistes-répartiteurs, de manière à « couvrir les besoins des patients en France » (R. 5124-48-1) ; et veille à ce que le transport des médicaments garantisse leur intégrité (R. 5124-48) ;

9° Il veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union européenne, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article R. 5121-138-1 aient été apposés sur le conditionnement dans les conditions prévues aux articles R. 5121-138-1 à R. 5121-138-4 ;

10° Il signale à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute mise sur le marché national d'un médicament qu'il estime falsifié au sens des dispositions de l'article L. 5111-3, dont il assure la fabrication, l'exploitation et la distribution.

11° Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au pharmacien responsable, celui-ci en informe le directeur général de l'ANSM ;

12° Il participe aux délibérations des organes de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance, ou à celles de tout autre organe ayant une charge exécutive de l'entreprise ou de

l'organisme, lorsque ces délibérations concernent ou peuvent affecter l'exercice des missions relevant de sa responsabilité.

1. Certification et libération des lots

La certification de lots et la libération des lots représentent des missions principales du pharmacien responsable. L'Annexe 16 des BPF relative à la certification des lots et à leur libération indique les obligations qui incombent au pharmacien responsable. La version applicable est une révision de 2016 qui avait comme objectif de mieux maîtriser la chaîne d'approvisionnement dans un contexte de mondialisation en prévenant l'entrée de médicaments falsifiés.

La certification est un processus permettant la libération des lots en vue de leur mise sur le marché en Europe ou de leur exportation. Celle-ci doit être effectuée par une personne qualifiée, cette personne étant le pharmacien responsable lorsque les opérations ont lieu en France. Celui-ci doit s'assurer de la conformité du médicament aux BPF et aux exigences de l'AMM en vigueur. Pour ce faire, le pharmacien responsable doit posséder une expertise et doit pouvoir prouver sa formation continue concernant notamment les évolutions techniques et les BPF.

Le pharmacien responsable doit s'assurer personnellement que l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique dans lequel il exerce comporte l'autorisation de sa certification et que toutes les exigences réglementaires nationales sont respectées. Il a également la responsabilité de garantir son accès à toute la documentation de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification.

Lorsqu'un médicament est produit en Europe, chaque site impliqué dans sa fabrication doit comporter au moins un pharmacien responsable afin d'attester que les opérations pharmaceutiques ont été réalisées en conformité avec les BPF. Le pharmacien responsable pour certifier le produit fini va engager sa responsabilité à toutes les étapes ou la partager avec chaque pharmacien responsable ayant fourni des informations pour des étapes spécifiques dans la fabrication du lot. S'il a lieu, ce partage de responsabilité doit être défini dans un document et accepté par les différentes parties.

La traçabilité de cette certification doit être assurée par le pharmacien responsable en tenant à jour des documents prévus à cet effet, pendant une période minimale de 5 ans. Ces documents doivent pouvoir être mis à disposition à la demande de autorités compétentes.

En Juin 2021, le Programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) a déclaré son intention de vouloir intégrer cette annexe dans une ligne directrice afin d'harmoniser les exigences internationales des BPF et les systèmes de qualité des inspections dans le domaine des médicaments.

Après avoir détaillé les différentes missions du pharmacien responsable, nous verrons les différents devoirs et responsabilités qui en découlent.

E. Devoirs et responsabilités

1. Devoirs

Les devoirs du pharmacien responsable sont énoncés selon 3 articles du CSP :

- **Article R 4235 –68** : le pharmacien responsable doit garantir le respect de l'éthique professionnelle et nommer les attributions des pharmaciens et personnels placés sous son autorité
- **Article R 4235-69** : Il ne doit pas discréditer un confrère ou une entreprise concurrente et doit veiller à l'exactitude de l'information scientifique, médicale et pharmaceutique de la publicité
- **Article R 4235-70** : Il doit être remplacé en cas d'absence. Son remplacement ne peut pas être supérieur à 1 an (Article R 5124-22). Sa durée, ses dates et l'identité des pharmaciens remplaçants doivent être conservées 5 ans (Article R 5124-23). *Il est important de préciser que son remplacement ne le déchargera pas de sa responsabilité.*

2. Responsabilités

Le pharmacien responsable est soumis à 4 types de responsabilités cumulables à tous les niveaux du cycle de vie du médicament :

- **La responsabilité civile** : le pharmacien responsable partage la responsabilité civile avec le dirigeant de l'entreprise, celle-ci désignant l'obligation de réparation d'un dommage causé à autrui. L'article 5124-2 du CSP déclare que les pharmaciens responsables sont « *personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.* »

- **La responsabilité pénale :** elle concerne les infractions relatives à l'activité pharmaceutique comme :
 - ✓ Les infractions relatives à la mise sur le marché (défaut d'autorisation ou après suspension, retrait)
 - ✓ Les inobservations des règles de pharmacovigilances
 - ✓ Les infractions relatives à la fabrication (non-respect des BPF)
 - ✓ Les infractions concernant la publicité auprès du public ou des professionnels
- **La responsabilité disciplinaire :** Le code de déontologie s'applique à tous les pharmaciens inscrits à l'ordre. Le pharmacien responsable doit suivre ses obligations éthiques. En cas d'infraction à ses règles, des sanctions peuvent s'imposer comme un avertissement, un blâme ou même une interdiction d'exercice temporaire ou définitive. Celles-ci sont indépendantes des poursuites civiles ou pénales.
- **La responsabilité juridique personnelle :** D'après les articles L.5124-2 et L. 5124-4 du CSP, il engage sa responsabilité personnelle pour la conformité au code. Il peut être poursuivi pénalement à titre personnel lors d'une action au civil.

F. Sanctions

Les sanctions que peut subir le pharmacien responsable en cas d'infraction ou de manquement professionnel sont définies dans l'article L4234-6 du CSP⁶⁰ et peuvent être :

- Un avertissement ;
- Un blâme avec inscription au dossier ;
- Une interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'Etat ;
- Une interdiction, pour une durée maximum de cinq ans avec ou sans sursis, d'exercer la pharmacie ;

⁶⁰Légifrance (2017) *Code de la santé publique- Article L4234-6*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034059260/

- Une interdiction définitive d'exercer la pharmacie.⁶¹

Pour conclure sur cette partie, la présence du pharmacien responsable à chaque étape du cycle de vie du médicament, de la production jusqu'à la distribution est indispensable afin de garantir la qualité et la sécurité du médicament en France. Sa responsabilité est engagée à chacune de ses étapes.

G. La mobilisation du pharmacien responsable pendant la crise de la Covid 19

La crise de la Covid 19 a démontré la mobilisation des industries pharmaceutiques et notamment celle des pharmaciens responsables afin de continuer à garantir l'approvisionnement des produits de santé et en particulier des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Son rôle de communication auprès de l'ANSM a été d'autant plus renforcé afin d'être un interlocuteur unique et réactif dans les situations d'urgence. Sa mission de surveillance des stocks s'est accentuée pour éviter les ruptures de stock des produits de santé essentiels. Cela a nécessité une coordination nationale et européenne.

La continuité des activités pharmaceutiques est restée indispensable malgré la crise. Le télétravail doit être privilégié quand cela est possible même pour le pharmacien responsable. L'ANSM a déclaré à ce propos : « *Concernant les établissements pharmaceutiques autorisés en qualité d'exploitant, rien ne s'oppose à la mise en œuvre des dispositions annoncées par le Président de la République jeudi 12 mars 2020. Ainsi, le personnel exerçant des opérations pharmaceutiques relevant de l'activité d'exploitation de spécialités pharmaceutiques peut les réaliser depuis son domicile. Nous vous invitons toutefois à mettre en place un contrôle effectif des opérations pharmaceutiques à distance. En parallèle, vous veillerez à mettre en place toutes les mesures nécessaires qui devront être basées sur les principes de gestion du risque afin de garantir la bonne conduite des opérations pharmaceutiques.* »⁶²

La crise sanitaire a prouvé que le télétravail a pu être mise en place relativement facilement dans les laboratoires et que la généralisation des moyens numériques a apporté des solutions

⁶¹N. Lemarié (2021). *Master 2 Environnement Réglementaire International des Entreprises et des Produits de Santé : Pharmacien(ne) Responsable : Responsabilité pharmaceutique*, Montpellier, France. Consulté le : Mai 2021

⁶²Ordre national des pharmaciens (2021). *Foire aux questions*. Consulté le : Juillet 2021 sur le site : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Covid-19/Foire-aux-questions-Pharmaciens-de-l-industrie>

positives comme l'usage de la signature électronique ou encore les échanges dématérialisés avec l'ANSM.

Ainsi cette crise a permis des avancées en matière de confiance et de simplification des procédures. En effet, selon l'enquête menée par l'Ordre des Pharmaciens auprès de 200 pharmaciens responsables, leur capacité d'adaptation a reposé sur le télétravail, la simplification des relations avec l'ANSM et le recours systématique aux outils électroniques.⁶³

Le pharmacien responsable, professionnel de santé indispensable au sein de l'industrie pharmaceutique a démontré l'importance de ses missions et a joué un rôle essentiel dans la gestion de cette crise sanitaire.

Nous allons maintenant nous pencher sur la gestion de la conformité des établissements fabricants en France et nous ferons un point sur la situation particulière due à la crise sanitaire de la Covid 19.

⁶³Ordre national des pharmaciens « *Médicaments de thérapie innovante : une activité pharmaceutique en pleine expansion*, Tous pharmaciens, Numéro 14 Décembre 2020

Partie 3 : Gestion des établissements pharmaceutiques de fabrication en France

I. Autorisation d'ouverture

A. Ouverture d'un établissement pharmaceutique fabricant

1. Présentation du contexte

L'Article L5124-3 du CSP indique que « *L'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* » Celle-ci peut être suspendue ou retirée en cas d'infraction. Ces décisions sont rendues publiques par le directeur de l'ANSM et peuvent concerner l'activité autorisée ou seulement une partie.

Il est important de préciser que la revue du dossier d'ouverture d'un établissement pharmaceutique peut entraîner une inspection sur le site en question afin de vérifier que la réglementation en vigueur y est bien appliquée.

Les établissements fabricants peuvent posséder un local de stockage indépendant situé à proximité sans autorisation distincte. Celui-ci devra être strictement réservé aux opérations de stockage et d'expédition et sera placé sous l'autorité du pharmacien responsable de l'établissement. Cependant si l'entreprise possède plusieurs établissements pharmaceutiques, ces derniers devront avoir une autorisation distincte préalable à leur ouverture.⁶⁴

De même, pour un établissement autorisé, l'ajout d'une nouvelle activité devra faire l'objet d'une demande d'autorisation.

Lorsque le titulaire d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique change, une demande d'autorisation doit également être soumise. Néanmoins, les pharmaciens responsables concernés peuvent demander au directeur général de l'ANSM d'effectuer le transfert de l'autorisation initiale d'ouverture.⁶⁵

⁶⁴Légifrance (2017) *Code de la santé publique- Article R5124-7*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856952/

⁶⁵Légifrance (2017) *Code de la santé publique- Article R5124-13*. Consulté le : Août 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856911/

La fermeture d'un établissement pharmaceutique fabricant doit également être renseignée auprès de l'ANSM six mois au préalable. De plus, si l'activité mentionnée dans l'autorisation d'ouverture n'est pas effectuée dans l'année, celle-ci devient alors caduque.⁶⁶

2. Composition du dossier

Le dossier de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique permet à l'ANSM de vérifier que le fabricant possède les moyens et les connaissances suffisantes pour produire un médicament en adéquation avec la réglementation en vigueur. Il doit prouver que le fabricant maîtrise l'activité revendiquée et les points critiques associés à celle-ci.

Depuis le 1^{er} Janvier 2020, les demandes d'autorisation d'ouverture doivent être déposées via une plateforme dédiée nommée « Démarches simplifiées » et adressées au directeur de l'ANSM. Cette plateforme permet la dématérialisation de toute démarche relative à la gestion des établissements pharmaceutiques. Une notice explicative est fournie sur le site de l'ANSM pour aider les usagers à l'utiliser.

La décision du 1^{er} Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques, liste les différents requis nécessaires au dossier d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique afin d'être en conformité avec la réglementation :

- Un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire, la durée légale pendant laquelle elle disposera de ces locaux.
- L'organigramme projeté reflétant l'organisation pharmaceutique de l'établissement, sur lequel figureront les postes clés (préciser s'ils sont occupés par des pharmaciens) et les liens hiérarchiques et fonctionnels.
- Les documents officiels justifiant l'adresse physique de l'établissement et le numéro de SIRET, dès son attribution.

⁶⁶Légifrance (2017) *Code de la santé publique- Article R5124-12*. Consulté le : Août 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026446667/

- La description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine (s), sa superficie, le type de bâtiments.
- Différents plans sont à fournir :
 - ✓ Le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figureront les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau.
 - ✓ Le plan de masse indiquant tous les bâtiments de l'établissement avec leur affectation, et dans le cas de bâtiments partagés, les interfaces avec les autres sociétés.
 - ✓ Des plans lisibles des locaux comprenant : un plan du côté des locaux, précisant notamment toutes les ouvertures et accès et la localisation des contrôles d'accès, les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques, et le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
 - ✓ Le cas échéant, un ou plusieurs plans précisant les flux des personnes, des matières premières et des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations pharmaceutiques ;
 - ✓ Le cas échéant, un plan précisant l'implantation des équipements principaux ;
- La date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprendra notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).
- Une note technique décrivant :
 - ✓ Les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement ;
 - ✓ Une description du système qualité pharmaceutique ;
 - ✓ Les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique ;
 - ✓ Le circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement

- ✓ Les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport ;
- ✓ Les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance ;
- ✓ Pour les établissements disposant de locaux de stockage, les dispositions prises pour réguler et suivre la température ;
- ✓ Le cas échéant, la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées ;
- ✓ La description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation ;
- ✓ Les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur.
- ✓ Et plus précisément pour les établissements fabricants :
 - 1) La description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
 - 2) La description des moyens prévus pour éviter les contaminations croisées au regard des BPF en vigueur
 - 3) La nature des médicaments concernés (chimique, biologique, homéopathique ou à base de plantes) ;
 - 4) Les produits particuliers fabriqués, tels que les radiopharmaceutiques, bêta-lactamines, autres antibiotiques hautement sensibilisants, cytotoxiques, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses ;
 - 5) Les formes pharmaceutiques ;

- 6) Le cas échéant, la nature des autres produits fabriqués ou importés dans l'établissement.⁶⁷

Le contenu de cette décision est détaillé dans l'annexe 1.

En plus des requis mentionnés ci-dessus, le fabricant doit également transmettre des renseignements administratifs, assortis de pièces justificatives, relatifs à la dénomination sociale, à la forme juridique, au siège social de l'entreprise et de l'établissement ainsi qu'au pharmacien responsable de celui-ci.

Les documents à fournir doivent être déposés sur la plateforme prévue à cet effet et nommés conformément à des règles spécifiques établies par l'ANSM se trouvant dans la notice explicative.

L'ANSM met à disposition sur son site des fiches thématiques destinées à aider dans la rédaction du dossier. Celles-ci peuvent concerner notamment l'eau purifiée, les systèmes de traitement d'air ou encore les produits stériles et fournissent des informations spécifiques sur les éléments à mettre dans le dossier.

3. Modalités de délivrance d'une autorisation d'ouverture

A la réception du dossier, le directeur général de l'ANSM vérifie que celui-ci est complet et, le cas échéant, peut faire appel au demandeur afin d'obtenir des pièces manquantes dans un délai de trente jours. Le dossier est considéré comme recevable à l'expiration de ce délai si le directeur n'a pas sollicité le demandeur.

Le directeur annonce sa décision dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande. Son silence vaut donc refus d'autorisation. Néanmoins, ce délai peut être suspendu si le directeur souhaite obtenir des informations complémentaires de la part du demandeur.

Une inspection sur site peut avoir lieu afin de s'assurer de la conformité des données transmises. En cas de délivrance d'autorisation d'ouverture, le pharmacien responsable est informé par courriel.

⁶⁷ ANSM (Octobre 2019). *Décision du 1er Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article 5124-2 du CSP, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-douverture-detablissement>

B. Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication

Le certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication est délivré à la suite d'une inspection et a une validité de trois ans. Il est important de souligner que la délivrance de ce certificat n'équivaut pas à une autorisation d'activité, une demande doit être préalablement soumise à l'ANSM.

Depuis le 1^{er} Janvier 2019, celui-ci n'est plus délivré sous format papier mais il est dorénavant disponible sur la base de données communautaires Européenne EudraGMP. Celle-ci, mise en place depuis 2007 a comme principal objectif de supprimer la version papier des demandes d'AMM et des demandes de variations. Elle permet également d'avoir un meilleur partage des informations entre les autorités, les industriels et le public, mais aussi de sécuriser la chaîne de distribution des médicaments en facilitant la vérification de la qualification des acteurs impliqués.⁶⁸

Cette base comporte notamment les informations suivantes :

- Les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques fabricants, importateurs, exploitants et distributeurs
- Les certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Les certificats de conformité aux bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG)

Un exemple de certificat BPF est présenté en annexe 2.

La question de la validité de ces certificats BPF s'est posée pendant la crise de la Covid 19 en raison de l'impossibilité d'effectuer des inspections sur site. L'ANSM a déclaré ne pas vouloir que les sites soient laissés sans certification BPF. Cependant, il y aura du retard dans la mise à jour de la base EudraGMP.

C. Procédure accélérée d'ouverture d'établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments nouveaux et / ou innovants

Pour être éligible à cette procédure accélérée, il est nécessaire de présenter son projet au moins 3 mois avant le dépôt du dossier de demande d'ouverture à l'ANSM par courriel. Une fois le

⁶⁸ ANSM (2021) *Demande expresse d'inspection (MPUP)*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-expresse-dinspection-mpup>

dossier réceptionné, l'ANSM procède à une évaluation d'une durée de 60 jours (au lieu des 90 habituels). Les modalités du dossier sont les mêmes que pour une procédure standard.⁶⁹

II. Modifications

Le titulaire de l'AMM d'un médicament doit transmettre à l'ANSM toute information pouvant entraîner une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

A. Modifications substantielles

1. Contexte

Les modifications dites substantielles des éléments de l'autorisation initiale doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation préalable. Les autres modifications nécessitent une simple déclaration.

Ces modifications sont décrites dans l'Article R5124-10 du CSP et concernent les éléments suivants⁷⁰ :

1° La fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de produits parmi les médicaments à usage humain, les médicaments expérimentaux à usage humain, les produits mentionnés aux 8°, 9° et 10° de l'article L. 5121-1, les produits mentionnés au 2° de l'article L. 4211-1 ;

2° La fabrication ou l'importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit pharmaceutique non mentionné par l'autorisation d'ouverture en vigueur ;

3° La mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication, d'importation ou d'exploitation ;

4° La création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation, de distribution en gros ou de stockage ;

5° La suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production et de contrôle de la qualité, ou toute suppression de locaux dans les cas prévus à l'article R. 5124-14 ;

⁶⁹ANSM (2021) *Déposer une demande d'ouverture d'établissement*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-douverture-detablissement>

⁷⁰Légifrance (2021) *Code de la santé publique- Article R5124-10*. Consulté le : Août 2021 sur le site de Légifrance: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856921/

6° Les modifications des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants pour les distributeurs en gros mentionnés aux paragraphes 4° à 15° de l'article R. 5124-2 ;

7° La modification du territoire de répartition mentionnée à l'article R. 5124-59 ;

8° Le déménagement sur un même site d'un établissement pharmaceutique disposant du statut d'exploitant prévu au 3° de l'article R. 5124-2 ;

9° Le déménagement sur un même site d'un établissement pharmaceutique disposant du statut de fabricant prévu au 1° de l'article R. 5124-2 ou d'importateur prévu au 2° de l'article R. 5124-2, lorsque les activités de ceux-ci sont limitées à la libération des lots ;

10° Pour les fabricants de gaz à usage médical, l'ajout d'un local de stockage de gaz conditionné prévu au 3° de l'article R. 5124-7.

2. Contenu du dossier

La décision du 1^{er} Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques, précise les éléments à fournir dans le dossier de modification soumise à autorisation préalable :

- Une note technique décrivant la ou les modifications envisagées et leurs impacts sur les opérations réalisées dans l'établissement, ainsi que sur les flux et leurs utilités.

- Les locaux concernés par la modification, et en outre :

- ✓ En cas d'extension des locaux, la description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine(s), sa superficie, le type de bâtiments ;

- ✓ Pour les modifications mentionnées au 8°, 9°, 10° de l'article R.5124-10 du CSP, un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire des locaux, la durée légale pendant laquelle cette dernière en disposera ;

- Les plans détaillés et lisibles des locaux avant et après modification

- Le calendrier de réalisation de la modification envisagée qui comprendra le cas échéant les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).
- Le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pendant les travaux pour assurer le fonctionnement de l'établissement dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- Les éléments permettant de justifier que les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipements, etc.) seront adaptés à la nouvelle activité de l'établissement dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- Toute information pertinente relative à la modification

En plus des informations mentionnées ci-dessus, le fabricant doit également transmettre des renseignements administratifs, relatifs à la dénomination sociale, à la forme juridique, au siège social de l'entreprise et de l'établissement ainsi qu'au pharmacien responsable de celui-ci.

Tout comme le dossier d'autorisation d'ouverture, le dossier de modification substantielle doit être déposé numériquement via la plateforme dématérialisée « Démarches simplifiées ».

Selon la catégorie de modification soumise à autorisation préalable, des dossiers types sont disponibles sur le site de l'ANSM afin d'aiguiller le demandeur sur le contenu du dossier.⁷¹

3. Modalités de délivrance d'une autorisation de modification substantielle

Une fois le dossier jugé recevable et réceptionné, le directeur général de l'ANSM informe sa décision au demandeur dans un délai de 30 jours. Il pourra demander des informations complémentaires mais aussi faire appel à une inspection afin de l'aider dans sa prise de décision. Il pourra également rallonger la durée de la procédure à 90 jours s'il l'estime nécessaire.

Pour les établissements fabricants, l'absence de réponse de la part du directeur général signifie un refus d'autorisation.

B. Modifications administratives

1. Contexte

Ces modifications sont décrites dans l'article R5124-10-1 du CSP et sont les suivantes :

⁷¹ANSM (2021). *Déposer une demande de modification substantielle de l'autorisation initiale*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-de-modification-substantielle-de-lautorisation-initiale>

- 1° Changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 2° Changement de forme juridique de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 3° Transfert du siège social ou changement de libellé de l'adresse du siège social de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 4° Nomination d'un nouveau pharmacien responsable ;
- 5° Changement de libellé de l'adresse d'un établissement pharmaceutique ;
- 6° Cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique.

2. Contenu du dossier de déclaration de modifications administratives

Le contenu du dossier dépend du type de modification administrative concernée.

En effet pour les modifications relatives au changement de dénomination sociale, de forme juridique ou au transfert de siège social, le dossier doit comprendre :

- Un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise ;
- La copie intégrale de la décision de l'organe social compétent, datée et dûment signée approuvant la modification.

Pour les modifications concernant le changement de libellé de l'adresse du siège social ou de l'établissement pharmaceutique, les documents suivants doivent être fournis :

- Une copie du document administratif justifiant le changement de libellé de l'adresse physique de l'établissement pharmaceutique ;
- Pour le changement de libellé de l'adresse du siège social, un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise.

Dans le cas d'une modification relative à la cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique, le dossier doit contenir une lettre du pharmacien responsable informant le directeur général de l'ANSM.

Lors de la nomination d'un nouveau pharmacien responsable, l'entreprise doit déclarer ce changement à l'ANSM par voie électronique dédiée dans le mois suivant sa mise en œuvre. Une copie du certificat d'inscription à l'Ordre des pharmaciens devra être communiqué.

Le dossier de déclaration doit également être transmis via la plateforme « Démarches Simplifiées ». De la même manière, des dossiers types éclairent le demandeur sur les informations à fournir selon le type de déclaration.⁷²

3. Modalités de déclaration

Ces modifications doivent être simplement déclarées dans le mois suivant leur mise en place à l'ANSM. Le directeur général de l'ANSM fait connaître son avis favorable ou défavorable à cette modification dans un délai de 3 mois suivant la déclaration.

Toute autre modification non mentionnée dans l'article R5124-10 ou dans l'article R5124-10-1 devra être déclarée dans l'État des lieux annuel.

C. État des lieux

Selon l'article R. 5124-46 du CSP, les établissements pharmaceutiques doivent soumettre chaque année avant le 31 mars, un État des lieux à l'ANSM via un portail dédié. En 2020, la date limite de dépôt a été exceptionnellement repoussée au 31 mai 2020 du fait de la situation sanitaire due à la Covid 19.

Des documents présentant les modalités du dossier à fournir ainsi qu'un guide utilisateur portant sur le portail de télé-enregistrement sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Les inspecteurs se réfèrent souvent à l'état des lieux des établissements, il est donc important d'être particulièrement vigilant lors de sa rédaction aux points suivants :

- La composition du dossier : remplissage des fiches appropriées en fonction du statut de l'établissement
- La lisibilité des plans fournis

⁷²ANSM (2021). *Déclarer une modification affectant l'établissement*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/declarer-une-modification-affectant-l-etablissement>

- Aux listes des produits fabriqués et importés et celle relative aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) faisant l'objet ou non d'un plan de gestion des pénuries (PGP) ;
- Aux substances actives d'origine chimique écoulées dans l'année avec les données de toxicité et les locaux dédiés
- Aux informations relatives aux nombres de lots fabriqués, retraités ou refusés, ou encore aux réclamations et anomalies ;
- À l'enregistrement des pharmaciens responsables, intérimaires, adjoints ou délégués de l'établissement

1. Contenu du dossier

Dix fiches numérotées de A à J sont disponibles sur le site de l'ANSM et sont spécifiques des différents types d'établissements pharmaceutiques. Néanmoins, la fiche A relative aux renseignements sur l'entreprise doit être remplie par tous les établissements.

Nous nous intéresserons uniquement à la fiche C concernant les établissements pharmaceutiques fabricants.

a) Composition de la fiche C

La fiche C comporte le « Site Master File » (SMF) ainsi que les annexes 9, 10 et 11.

La Commission Européenne décrit la composition du « Site Master File » en neuf chapitres et huit annexes :

- **Chapitre 1** : Informations générales sur le fabricant
- **Chapitre 2** : Système de gestion de la qualité du fabricant
- **Chapitre 3** : Personnel
- **Chapitre 4** : Locaux et équipements
- **Chapitre 5** : Documentation
- **Chapitre 6** : Production
- **Chapitre 7** : Contrôle de la qualité (CQ)
- **Chapitre 8** : Distribution, réclamations, produits non conformes et rappels

- **Chapitre 9** : Auto-inspections
- **Annexe 1** : Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique en vigueur
- **Annexe 2** : Liste des formes pharmaceutiques fabriquées/importées avec la dénomination commune internationale (DCI) ou le nom commun (selon disponibilité) des Principes Actifs à usage pharmaceutique (API) utilisés = annexe dédiée aux produits vétérinaires. *Celle-ci ne nous concerne donc pas.*
- **Annexe 3** : Copie(s) du certificat(s) de conformité aux BPF en vigueur
- **Annexe 4** : Liste des fabricants et des laboratoires de sous-traitance avec les adresses, les coordonnées et les diagrammes des chaînes d'approvisionnement pour les activités sous traitées
- **Annexe 5** : Organigramme
- **Annexe 6** : Plans des zones de production incluant les flux de composants et de personnel, des schémas de principes des procédés de fabrication de chaque type de produit (forme pharmaceutique)
- **Annexe 7** : Plans schématiques des systèmes de traitement d'eau
- **Annexe 8** : Liste des principaux équipements de laboratoires et des zones de production.

Il est important de noter que l'ensemble de ces chapitres font allusion aux notions incluses dans le texte des BPF.

D'autres annexes complémentaires à celles citées auparavant doivent être également fournies en parallèle avec le SMF et sont spécifiques à la France. C'est le cas des annexes 9, 10 et 11.

L'annexe 9 concerne les informations complémentaires dont la déclaration annuelle est prévue par des dispositions du CSP.

Cette annexe est composée des parties suivantes :

- 1) **Informations générales** : Ces informations regroupent les autorisations délivrées et les déclarations.
- 2) **Médicaments fabriqués** : Cette partie est relative aux préparations hospitalières ou magistrales le cas échéant.

- 3) **Personnel** : Dans ce chapitre, l'effectif de l'établissement est renseigné et comprend les personnes se livrant à des opérations pharmaceutiques.
- 4) **Production** : Cette partie liste les matières premières, les substances actives d'origine chimique et les excipients mis en œuvre dans l'année écoulée.
- 5) **Fabrication et analyse en sous-traitance** : Ce chapitre traite des modalités de sous-traitance entre l'établissement pharmaceutique de l'entreprise concernée et toute autre entreprise, y compris celles faisant partie du même groupe.
- 6) **Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection** : Ce chapitre récapitule les différentes modifications substantielles et le cas échéant les modifications soumises à déclaration depuis la dernière inspection.

Il est possible de faire référence à des chapitres du SMF pour éviter la redondance des informations.

L'annexe 10 doit être aussi soumise annuellement avec le SMF et renseigne notamment la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) fabriqués ou importés faisant l'objet ou non d'un plan de gestion des pénuries (PGP).

Enfin, l'annexe 11 est applicable en cas de fabrication de médicaments de thérapie innovante (MTI).⁷³

III. Autorisation d'importation et d'exportation

A. Exportation de médicaments

1. Contexte

Les modalités d'exportation de médicaments sont définies dans l'article L5124-11 du CSP. Celui-ci stipule que l'exportation de médicaments ne possédant pas d'AMM vers des pays tiers à l'UE, doit avoir fait l'objet au préalable d'une déclaration d'exportation initiale (DEI) à l'ANSM expliquant les raisons de cette absence d'autorisation. Cette déclaration sera alors communiquée au ministre chargé de la santé du pays importateur. L'ANSM peut interdire

⁷³ ANSM (2019). *Note explicative relative à la mise à jour du document « état de l'établissement » visé à l'article R. 5124-46 du code de la santé publique*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/soumettre-letat-annuel-dun-etablissement-pharmaceutique>

l'exportation si les médicaments représentent un danger pour les patients ou si leur AMM a été suspendue, retirée ou non renouvelée pour des motifs de santé publique.

En revanche, l'exportation des médicaments ayant une AMM en France n'est pas sujette à des contraintes particulières, à l'exception des médicaments classés comme stupéfiants et psychotropes, qui doivent bénéficier d'une autorisation d'exportation au préalable.

Cette déclaration d'exportation permet à l'établissement pharmaceutique exportateur d'être transparent envers les autorités importatrices en matière de qualité et de sécurité du médicament. Elle garantit également que ce dernier a été produit en conformité avec les BPF. Si aucune information n'est modifiée, la déclaration d'exportation reste valable ; sinon, l'établissement exportateur doit apporter une déclaration d'exportation complémentaire (DEC) à l'ANSM.⁷⁴

2. Contenu du dossier

La demande d'autorisation d'exportation doit comporter :

- 1° Le nom et l'adresse de l'établissement ou organisme autorisé
- 2° Le pays et l'établissement destinataires ;
- 3° Le nom, la composition, la forme pharmaceutique, le dosage et la voie d'administration du produit ;
- 4° Les quantités exportées ;
- 5° L'objectif de l'exportation.⁷⁵

Le formulaire de déclaration est disponible sur le site de l'ANSM et doit être signé par le pharmacien responsable de l'établissement exportateur. Ce formulaire doit être également accompagné d'un certificat au regard du risque encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (si le médicament contient une substance d'origine animale). En cas de substances d'origine végétale, la rubrique « composition » doit l'indiquer. Une fois complet, le dossier doit être adressé par voie électronique à l'ANSM.

⁷⁴ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation pour une exportation de médicaments*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-exportation-de-medicaments>

⁷⁵ Légifrance (2016). *Article R5121-135-I*. Consulté le : Août 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787897/2012-05-01

B. Importation de médicaments

L'ANSM doit délivrer une autorisation préalable avant toute importation de médicament sur le territoire français. Celle-ci peut être refusée si le médicament représente un danger pour la santé publique.

Certains médicaments relèvent d'une double réglementation, c'est le cas de :

- L'importation des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, et des médicaments contenant une substance classée comme psychotrope qui doivent obtenir en plus une autorisation délivrée par la direction en charge des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM.
- L'importation des médicaments relevant de la réglementation des microorganismes et toxines qui doivent faire également l'objet d'une autorisation délivrée par la direction de l'inspection de l'ANSM.

Néanmoins certains médicaments ne requièrent pas d'autorisation d'importation, c'est le cas des :

- Spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM en France (dans la mesure où le médicament importé est présenté conformément à l'AMM)
- Médicaments homéopathiques et médicaments traditionnels à base de plantes bénéficiant d'un enregistrement (dans la mesure où le médicament importé est présenté conformément à l'enregistrement)
- Médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- Médicaments nécessaires à la réalisation d'une recherche biomédicale autorisée en France
- Médicaments en provenance d'un État membre de l'Union européenne, stockés dans des locaux bénéficiant d'un statut d'établissement pharmaceutique et destinés exclusivement à l'exportation vers des pays tiers à l'Union européenne
- Médicaments importés par le médecin d'une équipe sportive pour les besoins de cette équipe (transport personnel ou autre voie que le transport personnel).

L'importation personnelle de médicaments par un particulier n'est pas soumise à une demande d'autorisation mais ne peut excéder une quantité compatible avec un usage thérapeutique

pendant une durée de traitement de trois mois maximum aux conditions normales d'emploi ou pendant la durée de traitement prévue par la prescription.

Un particulier souhaitant importer un médicament par une voie autre que le transport personnel (fret express ou postal) n'a également pas besoin de cette autorisation dans les cas suivants :

- Le médicament fait l'objet d'une AMM ou d'un enregistrement (certains médicaments homéopathiques et médicaments traditionnels à base de plantes) dans un État partie à l'accord sur l'EEE
- Le médicament est autorisé dans le pays tiers de provenance (donc hors EEE) et le particulier présente au service des douanes une copie de l'ordonnance attestant que le médicament est destiné à un traitement prescrit par un médecin établi dans ce pays.

Néanmoins, l'autorisation sera requise si le médicament ne fait pas l'objet d'une AMM ou d'un enregistrement dans l'État de provenance partie à l'accord sur l'EEE et si le particulier ne peut pas présenter d'ordonnance prescrite par un médecin établi dans ce pays

1. Contenu du dossier

L'article R5121-111 du CSP indique les modalités de demande d'autorisation d'importation qui doit comporter les éléments suivants :

1° Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne physique ou morale responsable de l'importation ou, pour les préparations de thérapie génique ou de thérapie cellulaire xénogénique, le nom et l'adresse de l'établissement ou de l'organisme autorisé

2° Le pays de provenance et, s'il est distinct, le pays d'origine du médicament ;

3° Son nom, sa composition, sa forme pharmaceutique, son dosage et sa voie d'administration ;

4° Les quantités importées ;

5° L'objectif de l'importation.

Les différents formulaires d'autorisation sont disponibles sur le site de l'ANSM et doivent être communiqués par voie électronique. Le silence gardé par le directeur général de l'ANSM dans une expiration d'un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de réception de la demande du dossier complet signifie le refus d'autorisation d'importation.

L'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM est valable pour une importation devant se réaliser dans un délai de 3 mois, pendant une période maximale d'un an et pour une quantité globale donnée.⁷⁶

C. Distribution et importation parallèle

La distribution et l'importation parallèle interviennent dans le contexte de libre circulation de marchandises entre les États parties à l'Accord sur l'Espace économique européen (EEE).

L'importation parallèle est soumise à une autorisation préalable délivrée par l'ANSM. Elle est uniquement possible si la composition quantitative et qualitative en substances actives et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont identiques à ceux d'une spécialité pharmaceutique ayant déjà obtenu une AMM délivrée par l'ANSM. Toutefois, les excipients et leurs quantités peuvent être différents sous réserve que ceci n'ait aucune incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

Ainsi, l'importation parallèle désigne le fait qu'un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire de l'AMM, acquiert dans un État partie à l'Accord sur l'Espace économique européen une spécialité ayant une AMM délivrée par les autorités sanitaires de cet État, en vue de sa commercialisation en France, où cette même spécialité a une AMM délivrée par l'ANSM. Lorsque le médicament bénéficie d'une AMM européenne obtenue par une procédure centralisée, on ne parle pas d'importation parallèle mais de distribution parallèle.

La distribution parallèle s'applique alors aux spécialités pharmaceutiques :

- Bénéficiant d'une AMM communautaire, valable dans tous les États membres
- Dont la composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont identiques à ceux de la spécialité commercialisée en France
- Qui ne se différencie d'un État membre à un autre que par la version linguistique de la notice et de l'étiquetage, les spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur (cadre bleu ou « blue box ») en plus des mentions prévues par l'AMM.

⁷⁶ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation pour une importation de médicaments*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-importation-de-medicaments>

Le distributeur parallèle doit déclarer ses opérations auprès de l'EMA et doit également notifier l'ANSM et le titulaire du médicament concerné.⁷⁷

Une des missions de l'ANSM est de garantir une balance bénéfices risques favorable pour tout médicament. Pour cela, elle effectue une surveillance constante tout au long du cycle de vie en inspectant les différents établissements pharmaceutiques.

IV. Inspections

L'inspection permet de contrôler la qualité des médicaments et de vérifier la bonne application des dispositions réglementaires en vigueur. Le contrôle sanitaire des médicaments existe depuis l'antiquité et se concentrait plus, à cette époque, sur la vérification de la qualité du produit. (Composition, mode de préparation, présence ou non d'impuretés, etc.) avec notamment des inspections chez les apothicaires. Puis il s'est développé au cours du XXe siècle, lors de l'accroissement des connaissances scientifiques, l'industrialisation de la production des médicaments mais aussi suite aux différents scandales sanitaires.⁷⁸

De nos jours, l'inspection s'inscrit dans une notion d'amélioration continue pour les industries pharmaceutiques à l'égard des évolutions techniques. Ses principaux enjeux sont économiques, car en cas de non-conformité une suspension de commercialisation peut avoir lieu, mais aussi de confiance vis-à-vis des autorités.

Selon l'article L5313-1, l'ANSM doit nommer des inspecteurs garant du contrôle de l'application des lois et des règlements, en particulier des bonnes pratiques.⁷⁹ De ce fait, les inspections sont obligatoires afin d'assurer la qualité de ces pratiques.

A. Objectifs généraux

Selon l'ANSM, une inspection a comme principaux objectifs⁸⁰ :

- Apprécier la conformité des pratiques des opérateurs (industriels, établissements de santé, cliniciens...) aux bonnes pratiques ou aux référentiels en vigueur pour une

⁷⁷ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation de distribution et d'importation parallèles*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-de-distribution-ou-dimportations-paralleles>

⁷⁸Boris Hauray (2011) *L'évaluation des médicaments : un enjeu politique*, Éditions du Croquant | « Savoir/Agir » 2011/2 n° 16 | pages 31 à 36.

⁷⁹Légifrance (2014). *Article R5313-1*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352415/

⁸⁰ANSM (2021). *Nos missions*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques#title>

activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique, en vue de s'assurer de la capacité de l'opérateur à produire en sécurité des produits de santé de qualité

- Mener des investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité ou d'un incident
- Recueillir des éléments nécessaires à la conduite des actions administratives suivantes : préparation d'un avis technique dans le cadre de l'instruction des dossiers de demande d'autorisation, d'agrément d'établissement ou d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, de tissus et de préparation de thérapie cellulaire ;
- Au niveau des établissements : Renouvellement ou retrait d'un certificat (BPF, BPD etc.).

Pour les établissements pharmaceutiques fabricants, le principal enjeu est de vérifier la conformité aux BPF et de s'assurer de l'adéquation avec les dossiers d'AMM.

B. Différents types d'inspection

Même si un établissement pharmaceutique peut être l'objet d'une inspection inopinée, la plupart se déroulent selon des conditions précises :

- Inspection lors de l'ouverture ou de modification d'établissement pharmaceutique
- Inspection de routine tous les 2 ans pour un établissement pharmaceutique fabricant
- Inspection à la suite d'un signalement ou d'une saisine

Les inspections sont réalisées selon un programme d'inspection annuel et leur fréquence est déterminée selon des facteurs de risques. En effet, les inspections seront plus nombreuses s'il existe un risque plus élevé de par la nature du médicament ou de l'historique d'un établissement s'il a reçu notamment des remarques ou des sanctions. Cette programmation d'inspection basée sur le risque permet une meilleure gestion des ressources et une plus grande flexibilité.

C. Déroulement d'une inspection

L'établissement pharmaceutique inspecté reçoit une notification plusieurs semaines avant la date de l'inspection si celle-ci n'est pas inopinée. Celui-ci va alors préparer l'inspection qui représente un enjeu majeur, devant être réussi afin de continuer la production de médicament.

La préparation d'une inspection est un processus continu qui se travaille en permanence, pas seulement quelques semaines avant son annonce.

1) Réunion d'ouverture : poser le cadre et les enjeux

Au cours de la réunion d'ouverture, qui ne doit normalement pas durer plus de 30 minutes, l'inspecteur rencontre la direction et le personnel clé de l'entreprise pour se présenter et exposer son plan d'inspection.

Ainsi lors de cette réunion, il doit :

- Dévoiler l'objectif et la portée de l'inspection
- Examiner la structure de gestion de l'entreprise sous la forme d'un organigramme
- Identifier certains des documents qui peuvent être requis au cours de l'inspection

L'entreprise est tenue de décrire le système de gestion de la qualité et d'expliquer les changements significatifs effectués dans les installations, les équipements, les produits et le personnel depuis la dernière inspection.

2) Inspection des locaux

L'inspection des locaux peut s'effectuer selon le cheminement logique de la fabrication du médicament : de l'entrepôt d'entrée des marchandises, en passant par les zones de production, les zones de contrôle de la qualité jusqu'à l'entrepôt des produits finis libérés.

Celle-ci peut être suivie d'une visite plus détaillée de l'usine afin de déterminer si la conception et les aménagements des installations et des équipements sont appropriés.

Cependant l'identification d'un risque élevé au cours de l'inspection susceptible de conduire à un problème pour le médicament, peut conduire à une modification du plan initial afin d'approfondir le domaine déterminé. L'inspecteur doit toujours discuter de ses observations avec le personnel afin d'indiquer ses préoccupations et d'évaluer leurs connaissances et leurs compétences.

3) Examen des documents

L'ensemble du système documentaire, basé sur les spécifications, les formules de fabrication, les instructions, les procédures et les enregistrements couvrant les différentes opérations de production, de contrôle de qualité et de distribution, doit être vérifié par l'examen d'exemples particuliers.

Une inspection générale des BPF comprendra normalement l'examen des éléments suivants :

- Conformité aux BPF et à l'AMM
- Système qualité pharmaceutique
- Qualification du personnel
- Locaux et équipements
- Système documentaire
- Maîtrise des sous-traitants et prestataires
- Certification des lots et formation de la personne responsable
- Auto-inspections
- Plaintes et rappel de produits

4) Réunion de clôture

Une fois l'inspection terminée, l'inspecteur doit résumer ses conclusions lors de la réunion finale avec les représentants de l'entreprise, s'ils sont différents du personnel clé. La réunion finale est une partie importante de l'inspection.

Dans la mesure du possible, toutes les observations pertinentes doivent être rapportées lors de cette réunion afin que l'entreprise puisse mettre en place les actions correctives nécessaires dans les meilleurs délais en cas d'écarts.

En cas de déficiences graves entraînant un risque sérieux pour les patients, une action immédiate doit être entreprise par l'inspecteur.⁸¹

D. Rapport d'inspection

Le rapport d'inspection doit être conforme au format communautaire du rapport d'inspection des BPF. Ce rapport doit donner une brève description de l'entreprise et de ses activités, une description de l'inspection proprement dite et les conclusions, observations et lacunes de

⁸¹ N. Vishal Gupta (2011). *Conduct of Inspections for Pharmaceutical Manufactures or Importers as Per EU Guidelines*, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. Consulté le : Août 2021 sur Research Gate : https://www.researchgate.net/profile/N-Vishal-Gupta/publication/224937611_Conduct_of_Inspections_for_Pharmaceutical_Manufactures_or_Importers_as_Per_EU_Guidelines/links/55dc942608ae9d659494f6e6/Conduct-of-Inspections-for-Pharmaceutical-Manufactures-or-Importers-as-Per-EU-Guidelines.pdf

l'inspecteur. Il permet d'assurer la traçabilité et constitue un élément de préparation pour les inspections suivantes.

Le contenu du rapport d'inspection initial doit être envoyé à l'entreprise afin de recueillir ses commentaires et de permettre, le cas échéant, la délivrance d'un certificat de BPF dans le délai légal de 90 jours.

E. Suites d'une inspection

L'ANSM a publié en 2017 des lignes directrices relatives aux suites d'inspection afin de prouver la transparence et la cohérence de ses actions.

Dans ce contexte, l'ANSM garantit son objectivité et son impartialité dans ses décisions de sanctions. Celles-ci doivent être proportionnelles à la gravité des écarts relevés et au risque de pénurie des médicaments toujours dans l'intérêt de protection du patient.⁸²

Si l'inspection est réussie, plusieurs types de situations peuvent aboutir selon la demande initiale :

- Ouverture de l'établissement fabricant
- Modification d'ouverture autorisée dans le cas d'une nouvelle forme ou activité
- Mise à jour éventuelle de l'Autorisation d'Ouverture
- Autorisation de fabrication des formes pharmaceutiques
- Délivrance du certificat de conformité aux BPF pour une durée de validité de 3 ans

Cependant, en cas d'écart trop important ou de non-conformités détectées, les inspecteurs peuvent procéder à différents types de procédures.

Différents types de mesures administratives et de sanctions sont susceptibles d'être mises en œuvre. Elles sont présentées dans la figure ci-dessous :

⁸²ANSM (Octobre 2017) *Lignes directrices relatives aux suites d'inspection*. Consulté le: Août 2021 sur le site de l'ANSM: <https://ansm.sante.fr/page/les-suites-de-linspection-mesures-administratives>

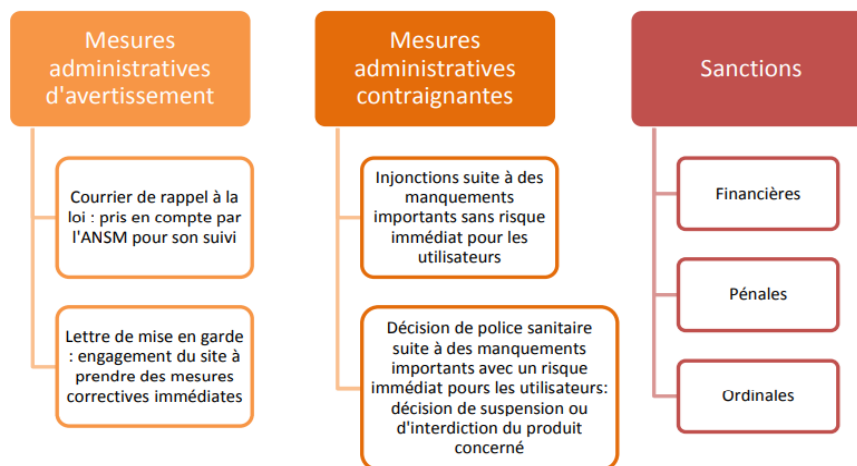


Figure 15 : Mesures et sanctions relatives aux suites d'inspection

Source : Guillaume Pasdeloup (2018) *Les enjeux et la pratique des inspections par les autorités réglementaires au sein de l'industrie pharmaceutique*, Thèse.

F. Coordination internationale des inspections

Dans un contexte de mondialisation de fabrication des médicaments, les inspections des établissements pharmaceutiques sont harmonisées à l'échelle européenne et internationale. Cette harmonisation et le partage d'informations entre autorités compétentes sont nécessaires afin d'optimiser les ressources limitées d'autant plus qu'un nombre important de sites est situé en dehors du territoire.

Afin de renforcer la qualité et la sécurité des médicaments partout dans le monde, les inspections sont réalisées de la même manière quel que soit le lieu du site de fabrication. Il existe des accords de reconnaissance mutuelles (ARM) entre différents pays garantissant la reconnaissance des inspections effectuées au niveau national.

L'ANSM est engagée dans la coordination internationale des inspections, c'est pourquoi elle a adhéré au réseau PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) dans les années 1990.

Le Programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC / S) est un accord de coopération informel non contraignant entre les Autorités compétentes, dans le domaine des BPF des médicaments à usage humain. Sa mission principale est de « diriger le développement international, la mise en œuvre et la maintenance de normes harmonisées de BPF et des systèmes de qualité des inspections dans le domaine des médicaments ». En pratique, cela

signifie que si un pays adhère au PIC/S, il reconnaîtra les inspections et les évaluations des BPF effectuées par d'autres pays membres du PIC/S.

L'adhésion de la France au réseau PIC/S fait bénéficier des avantages indirects aux établissements pharmaceutiques :

- Réduction de la duplication des inspections
- Réduction des coûts
- Facilitation des exportations (certaines autorités ne faisant pas partie du réseau PIC/S acceptent les certificats BPF des autorités participantes au PIC/S car elles ont plus confiance en celles-ci).
- Amélioration de l'accès aux marchés

Pour les autorités membres du PIC/S, cela permet d'avoir des opportunités de formation pour les inspecteurs, de participer activement à l'harmonisation des BPF et de faire partie du système d'alerte et de rappel de lot en cas de défaut qualité.⁸³

Suite à la crise sanitaire sans précédent due à la Covid 19, les pays du monde entier ont été obligés de s'adapter et de trouver des solutions afin de protéger la santé publique. Nous verrons dans cette partie les mesures mises en place en Europe et plus particulièrement en France afin de combattre au mieux cette crise.

V. Gestion des établissements pharmaceutiques dans le contexte de la Covid 19

A. Le rôle clé de l'ANSM et de l'EMA

1. ANSM

L'ANSM s'est mobilisée avec l'ensemble des acteurs de santé pendant la pandémie du Covid 19 afin de continuer d'assurer ses missions essentielles qui sont notamment d'assurer la disponibilité et la sécurité des produits de santé.

Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place plusieurs types de structures destinées à favoriser la gestion de la crise sanitaire :

⁸³J Balasubramanian, GA Nandhini, S Hariram, DS Rani (2017), *An Intellectual approach of PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*, Consulté le: Août 2021 sur academia.edu : https://www.academia.edu/34713006/An_Intellectual_approach_of_PIC_S_Guide_to_Good_Manufacturing_Practice_for_Medicinal_Products

- Une cellule dédiée a été établie afin de gérer tout risque de rupture de stock.
- Un dispositif spécifique de surveillance renforcée des traitements contre la Covid 19 a été instauré afin de garantir le suivi des effets indésirables.

L'ANSM a également favorisé l'accès précoce à certains traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique. Sa mobilisation auprès des équipes de recherche permet de poursuivre et d'accélérer les essais cliniques pour les patients atteints de la Covid tout en assurant la sécurité des participants.

Afin de lutter contre les tensions d'approvisionnement causées par la pandémie, l'ANSM peut autoriser l'importation de médicaments venant de l'étranger pour la prise en charge des patients dans le service de réanimation. Cependant dans un contexte d'urgence, l'étiquetage en français de ces médicaments n'est pas effectué. L'ANSM appelle à la prudence avec l'utilisation de ces produits afin d'éviter tout risque d'erreur médicamenteuse.

La mise en place de mesures dérogatoires exceptionnelles comme notamment le renouvellement d'ordonnance dans le cadre de maladies chroniques permet de faciliter l'accès aux médicaments.

L'ANSM a dû adapter ses processus de traitement des demandes durant ce contexte d'urgence sanitaire. Les demandes concernant les AMM nationales et européennes (renouvellement, arrêts de commercialisation...) continuent d'être traitées. Néanmoins, les demandes et les variations relatives à toute spécialité pharmaceutique utilisée dans le traitement de la Covid 19 seront considérées comme prioritaires. Pour l'ensemble de ces processus, il est important de noter que l'ANSM délivrera ses décisions uniquement par voie électronique⁸⁴.

L'ANSM applique et soutient les lignes directrices émises par la Commission Européenne concernant les recommandations pour garantir l'approvisionnement en médicaments pendant la crise sanitaire.

⁸⁴ ANSM (2021). *Covid 19-FAQ*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/covid-19-faq#:~:text=En%20tant%20que%20service%20public,atteints%20de%20la%20COVID%2D19.>

2. EMA

Le principal objectif de la législation européenne sur les médicaments est d'assurer un niveau élevé de santé publique. La pandémie de la COVID-19 pose des défis sans précédent et la continuité de l'approvisionnement en médicaments demeure encore plus une priorité. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en place des mesures appropriées afin de minimiser les risques de pénurie tout en garantissant que les normes élevées de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments mis à la disposition des patients dans l'UE soient maintenues.

Nous verrons dans cette partie les lignes directrices pertinentes élaborées par la Commission européenne afin de répondre à ces défis inédits.

a) Optimiser l'approvisionnement des médicaments

La crise sans précédent qui nous a touché en début de l'année 2020 a obligé les États Membres européens à prendre des mesures exceptionnelles pour protéger la santé publique. En effet, les différents confinements ainsi que les restrictions de déplacement ont révélé de nouveaux défis en termes d'approvisionnement des médicaments essentiels pour combattre cette crise.

En Avril 2020, la Commission Européenne a élaboré des lignes directrices « *Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak* » visant à protéger la santé publique en garantissant l'approvisionnement au niveau européen en médicaments nécessaires pour traiter les patients atteints de la COVID-19, ainsi que ceux susceptibles de manquer en raison de l'épidémie. À travers ce texte, nous verrons les recommandations de la Commission européenne concernant la réorganisation de la production afin d'éviter les pénuries et ainsi d'assurer la continuité des soins.

La pandémie a entraîné une augmentation significative de la demande de certains médicaments notamment certains antibiotiques et l'oxygène médical utilisés pour les soins des patients atteints de la COVID-19.

En outre, les citoyens ont également constitué des stocks de médicaments sans ordonnance en réaction à la pandémie. L'augmentation de la demande de médicaments pour traiter la COVID-19 peut aussi, dans certains cas, menacer leur disponibilité pour les patients qui les utilisent pour gérer leurs maladies chroniques.

Dans ce contexte, l'EMA a collecté des informations auprès des États membres afin d'anticiper ces risques de rupture. La Commission a formellement invité l'industrie pharmaceutique à

accroître la capacité de production de tous les médicaments dont la demande a augmenté à la suite de la crise et en particulier de ceux pour lesquels il existe un risque de pénurie d'approvisionnement. Elle l'encourage également à communiquer sur les potentiels risques de pénurie notamment pour les médicaments essentiels.

Les mesures de confinement ont entraîné des perturbations de transport et des problèmes logistiques qui peuvent impacter la disponibilité des médicaments. Il est important de souligner qu'aucun pays n'est autosuffisant en ce qui concerne la production des médicaments (livraison des matières premières, principes actifs...). Les États membres sont donc invités à faire preuve de solidarité européenne. Afin d'atteindre cet objectif, il est essentiel que ces derniers lèvent les interdictions injustifiées d'exportation de médicaments au sein du marché intérieur pouvant menacer l'approvisionnement.

Les États membres doivent également veiller à empêcher le stockage de médicaments par les grossistes et les pharmacies mais aussi par les citoyens. Pour éviter cela, il est essentiel d'informer des mesures prises afin de corriger toute désinformation et ainsi d'éviter une consommation irrationnelle susceptible de déclencher des pénuries.

Afin d'assurer l'approvisionnement des médicaments nécessaires, plusieurs points sont importants à considérer :

- Réorganisation de la production

Pour répondre à la demande croissante de certains médicaments provoquée par cette crise, il est nécessaire de réorganiser et d'augmenter la production de façon significative. Les États Membres doivent soutenir les industries dans cette démarche notamment d'un point de vue fiscal. Il est important de garantir que ces médicaments essentiels soient disponibles à des prix compétitifs.

Dans ce cadre d'augmentation de capacité de production, le personnel impliqué dans la chaîne d'approvisionnement doit être équipé de manière appropriée notamment pour sa sécurité mais également pour prévenir les risques de contamination croisée et garantir la qualité des médicaments.

- Mise en place d'une flexibilité réglementaire

Afin de permettre cette optimisation de fabrication, les États Membres doivent accorder une flexibilité réglementaire à l'industrie pharmaceutique afin de pouvoir mettre en place les

modifications appropriées et accélérer les procédures conformément aux lignes directrices pertinentes. Nous parlerons de ces dernières plus en détail dans la partie suivante.

- Surveillance des stocks au niveau national

Il est indispensable que chaque État membre veille à la surveillance de leurs stocks de médicaments au niveau national. Pour cela, une communication entre les grossistes, les titulaires d'AMM et les pharmacies est essentielle afin d'anticiper tout risque de problème d'approvisionnement. Les informations provenant de l'industrie pharmaceutique doivent être partagées via le réseau européen SPOC coordonné par l'EMA.

- Assurer le soutien nécessaire au secteur de la vente en gros

Les grossistes sont responsables de la distribution des médicaments au sein de l'UE. Ils doivent pouvoir continuer leur fonction qui est de fournir des médicaments aux hôpitaux et aux pharmacies. Pour cela, ils doivent être autorisés à circuler sans restriction afin d'accéder aux zones de livraison.

- Appliquer pleinement les « voies vertes »

La production et la distribution de produits pharmaceutiques nécessitent généralement le passage de certaines frontières. Pour éviter les retards dus aux contrôles, il est nécessaire de mettre en œuvre les « voies vertes », établies pour faciliter le transport de toutes les marchandises, car elles permettront la livraison sans encombre non seulement des médicaments, mais aussi des matières premières, des produits intermédiaires et de tout autre produit susceptible d'entrer dans la fabrication du produit fini.

- Faciliter le fret aérien et les autres formes de transport

La production des médicaments dépend également des expéditions par voie aérienne. Or, les mesures de confinement actuelles ont entraîné une diminution de la capacité de fret aérien et une augmentation des prix.

Les États membres doivent encourager les compagnies aériennes de fret à réserver exceptionnellement des capacités pour l'approvisionnement en biens essentiels, notamment les médicaments et à appliquer des tarifs d'expédition raisonnables pour ces derniers.

- Assurer une distribution équitable de l'offre

Les grossistes, les pharmacies et les hôpitaux doivent recevoir le stock habituel de leurs médicaments. La demande supplémentaire doit être justifiée notamment par le nombre de patients atteints de la Covid 19 et évaluée afin de prévenir les constitutions de stocks.⁸⁵

Afin d'optimiser les capacités de production et garantir l'approvisionnement en médicaments essentiels, les États Membres doivent veiller à mettre en place une flexibilité réglementaire pour éviter des délais de procédures pouvant mettre en péril la continuité des soins.

b) Flexibilités réglementaires engendrées par la crise de la Covid 19

En Avril 2020, un document de questions-réponses a été rédigé par la Commission Européenne, l'EMA et le réseau européen de réglementation des médicaments afin de fournir des informations sur les adaptations et les flexibilités relatives au cadre réglementaire découlant de la pandémie de la Covid 19.

Ces flexibilités dans certains domaines spécifiques sont accordées afin d'aider les titulaires d'AMM à résoudre des contraintes particulières dues à la pandémie. Les domaines décrits dans ce document concernent différents aspects de la réglementation des médicaments, tels que les AMM et les procédures réglementaires, la fabrication et l'importation d'ingrédients pharmaceutiques actifs et de produits finis, les variations de qualité et les exigences en matière d'étiquetage afin de faciliter la circulation des médicaments au sein de l'UE.

Il est important de noter que certaines mesures traitées dans ce texte sont applicables exclusivement pour les médicaments essentiels destinés aux patients atteints de la Covid-19.

Nous nous intéresserons uniquement aux points 2 et 6 de cette ligne directrice portant sur les flexibilités réglementaires s'appliquant aux établissements pharmaceutiques fabricants de médicaments.

- Fabrication, importation des produits finis et des substances actives pharmaceutiques et questions relatives aux GMP (Good Manufacturing Practice) et aux GDP (Good Distribution Practice).

Ce point aborde les problématiques que peuvent subir les titulaires d'AMM en matière d'approvisionnement et de fabrication et la nécessité de mettre en place des mesures afin de

⁸⁵Commission Européenne (Avril 2020). *Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/guidelines_isc_en.pdf

garantir la continuité de l'approvisionnement de l'UE en médicaments essentiels pour la santé publique.

Dans ce contexte, l'élaboration des outils réglementaires permettant aux titulaires de s'approvisionner rapidement en matières premières, réactifs, intermédiaires ou substances actives auprès d'autres fournisseurs, est essentielle lorsque cela est nécessaire. L'ajout de nouveaux sites de fabrication pour une partie ou la totalité du processus de fabrication, ainsi que les changements dans le(s) site(s) responsables du contrôle de la qualité doivent également être facilités.

Pour réduire le risque de pénurie ou de rupture d'approvisionnement, un processus exceptionnel de gestion des changements (ECMP, en anglais « *Exceptional Change Management Process* ») a été mis en place pour les médicaments destinés à traiter des patients atteints de COVID 19. Ce processus permet le changement rapide des fournisseurs et/ou des sites de fabrication ou de contrôle en garantissant leur qualité.

Cependant, ce processus exceptionnel ne couvre que les cas suivants :

- Les changements dans les sites de fabrication et/ou de contrôle qui sont nécessaires pour prévenir les pénuries d'approvisionnement dans l'UE.
- Les changements de fournisseurs de matières premières, de réactifs, d'intermédiaires ou de substances actives lorsque cela est nécessaire pour prévenir les pénuries d'approvisionnement dans l'UE.

Les titulaires d'AMM pourront donc utiliser des sites de fabrication ou des fournisseurs non mentionnés dans l'autorisation en vigueur dans les cas précédemment cités.

Pour obtenir ce processus d'ECMP, le titulaire doit tout d'abord effectuer une notification auprès de l'autorité nationale compétente en décrivant le produit concerné et les changements effectués. Il doit également certifier que ceux-ci n'affecteront pas la qualité du produit. L'autorité nationale va alors examiner le dossier et si dans les deux jours ouvrables après la date de soumission, celle-ci n'a pas soulevé d'objections, la demande de l'ECMP est considérée comme acceptée. Le titulaire doit alors notifier les autorités compétentes ou l'EMA (si les produits concernés sont sous un régime de procédure centralisée) dans les 48h suivant la mise en œuvre du changement annoncé. Il s'engage également à soumettre la variation correspondante aux autorités compétentes au plus tard dans les 6 mois suivant la mise en œuvre

de l'accord. Le dossier de cette variation contiendra les données pertinentes conformément à la ligne directrice prévue à cet effet.

Cette partie soulève également la question de la validité des certificats GMP compte tenu des difficultés à mener des inspections BPF physiques en raison des restrictions liées à la pandémie.

La pandémie de la Covid 19 et plus particulièrement les différents confinements associés ont rendu difficile voire impossible les habituelles inspections liées à la délivrance des certificats GMP. La validité de ces certificats ainsi que l'autorisation de fabriquer et d'importer des médicaments doit être maintenue ou rallongée afin d'éviter les potentiels risques de pénurie.

Ainsi, une approche a été mise en place, quelle que soit la localisation des sites :

- Si les sites sont situés en Europe, leur certificat GMP est automatiquement valide jusqu'à fin 2021. Cependant cette extension de validité ne couvre pas les changements du champ d'application du GMP (par exemple l'introduction d'un nouveau produit, la mise en place d'un nouveau bâtiment...). Néanmoins pour les nouveaux sites localisés en Europe n'ayant jamais été inspectés et autorisés auparavant, une évaluation à distance devra être réalisée. *Nous verrons dans la partie suivante la ligne directrice élaborée à cet effet.*

Dans ce cas, il convient d'indiquer que le certificat a été accordé sur la base d'une évaluation à distance. En outre, une inspection sur place devra être effectuée lorsque les circonstances le permettent.

- Pour les sites localisés en dehors de l'Europe, de la même manière, la validité des certificats GMP sera rallongée jusqu'à fin 2021 à moins que l'autorité compétente ne prenne une mesure qui affecte la validité du certificat. Pour les nouveaux sites où une inspection est requise et qui ne sont pas couverts par le programme des inspections, une évaluation à distance peut être effectuée.

La dernière question de cette partie traite des adaptations possibles du travail de la Personne responsable compte tenu des restrictions de déplacement.

Parmi ces adaptations, le texte indique que la certification des lots est possible à distance à condition que la Personne responsable dispose de toutes les informations nécessaires permettant d'appréhender le lot en question. Il est bien évidemment souligné que ses responsabilités demeurent inchangées.

Dans le cas d'importations de médicaments expérimentaux en provenance de pays tiers, la Personne responsable doit s'assurer que leur qualité est en conformité avec l'autorisation d'essai clinique en vigueur ainsi qu'aux standards énoncés dans les GMP. Afin d'effectuer cette évaluation et dans le cas où les inspections sur site ne peuvent être réalisées, la Personne qualifiée peut se référer à divers documents, notamment : les dossiers de lot, y compris les rapports de libération, le statut de validation des installations, des procédés et des méthodes ou encore les résultats des analyses ou des essais après l'importation.

Le point 6 de cette guideline apporte des informations complémentaires au point 2 et détaille les différentes données additionnelles sur la flexibilité temporaire portant sur les GMP et les GDP. *Nous nous intéresserons uniquement aux informations relatives aux GMP.*

- Flexibilité temporaire additionnelle relatives aux GMP

Certaines flexibilités extraordinaires concernant les GMP ont été mises en place afin d'assurer la continuité d'approvisionnement des médicaments pendant la crise sanitaire.

Parmi elles, la relocalisation ou l'extension de la production est possible après une qualification limitée, si elle est jugée nécessaire afin de garantir la disponibilité des médicaments permettant de traiter la COVID 19. Néanmoins des mesures doivent être prises portant notamment sur la gestion du risque et la documentation de ces décisions. La qualification devra être reprise dès la levée des restrictions.

La validation d'un procédé de fabrication peut être effectué de façon concomitante s'il existe un risque de retard d'approvisionnement pour les médicaments essentiels au traitement des patients atteints de la COVID-19. Cette validation devra être documentée dans le système qualité de façon appropriée en s'appuyant sur des textes comme l'ICH Q9 présent dans la partie III du guide des BPF.

De plus, des changements temporaires des éléments du système qualité peuvent être introduits afin de rediriger les ressources vers l'approvisionnement des produits essentiels. Cependant, ceux-ci ne doivent évidemment pas avoir d'impact négatif sur la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments fabriqués sur le site. Comme précédemment évoqué, ces changements devront être documentés dans le système qualité conformément au Chapitre 4 des BPF. La gestion des risques telle que décrite dans l'ICH Q9 devra évaluer l'impact de ces changements.

Pour finir avec cette partie, le point 6.4 évoque les flexibilités temporaires pouvant être utilisées afin de lutter contre la pénurie imminente des médicaments importés indispensables au traitement des patients du COVID-19.

Pour permettre l'accès rapide à ces produits, la Personne responsable peut décider de reporter temporairement ou de renoncer aux essais dans le pays tiers et de recevoir le produit en quarantaine dans l'Europe sans certificat d'analyse. Ceci devra être enregistré comme une déviation au procédé habituel et le lot devra être testé en Europe conformément à son AMM avant toute décision de certification. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de déroger à l'obligation de procéder à des tests d'importation dans l'EEE, avant la certification.

En cas de pénurie imminente, la personne qualifiée peut envisager la certification d'un ou de plusieurs lots spécifiques de médicaments essentiels sur la base d'essais effectués dans un pays tiers où il a été constaté que :

- Le produit a été jugé crucial pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 et est en rupture d'approvisionnement sur le(s) marché(s) de l'EEE.
- Tous les tests de libération des lots spécifiés dans l'AMM ont été effectués sur le site du pays tiers et les résultats obtenus sont conformes à la spécification du produit fini ;
- Tous les essais dans le pays tiers ont été effectués dans des installations certifiées BPF par une autorité de l'EEE ou un partenaire ARM ;
- L'examen de l'historique des tests dans le laboratoire du pays tiers montre des résultats cohérents avec les résultats des tests de l'UE ;
- Un contrôle d'identité de toutes les substances actives de chaque lot, tel que décrit dans l'AMM, a été effectué dans l'EEE ;
- La décision de certifier le lot avant d'avoir effectué les tests complets d'importation dans l'EEE a été enregistrée comme une déviation de la qualité pharmaceutique

Toute décision de reporter les essais d'importation dans l'EEE doit être notifiée à l'avance à l'autorité compétente afin de lui permettre de prendre des mesures de surveillance appropriées. Tous les tests décrits dans l'AMM qui avaient été reportés, doivent être effectués dans l'UE

après la certification. L'autorité compétente doit être immédiatement informée si les résultats d'essais obtenus par la suite dans l'EEE pour un lot libéré sont hors spécifications.⁸⁶

Parmi les différentes adaptations adoptées afin de garantir la continuité des soins et assurer la qualité des produits, nous pouvons citer également les inspections à distance.

c) Inspections à distance

À cause des confinements engendrés par la pandémie de la Covid 19, les inspections sur site peuvent ne plus être possibles en raison des restrictions de voyage et des risques pour la santé publique. Cependant, les fabricants ont toujours l'obligation de se conformer aux BPF et l'inspection des sites par les autorités sanitaires reste essentielle pour assurer la protection des patients.

Dans ce contexte, la mise en place d'inspections à distance peut être un moyen approprié de vérifier la bonne application des établissements pharmaceutiques aux dispositions réglementaires en vigueur. L'EMA a émis en Octobre 2020 une ligne directrice intitulée « *Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments* » relative à ces inspections afin de fournir des conseils supplémentaires pour les inspecteurs concernant les détails de la réalisation des évaluations à distance.

Celle-ci est décomposée en deux parties, la première concerne les inspections à distances relatives aux GMP/GDP et la seconde évoque les spécificités des établissements de sang. Nous nous concentrerons uniquement sur la première.

L'évaluation à distance est définie dans cette ligne directrice comme une " *Évaluation de la conformité d'un site aux principes de BPF/BPD de l'Union, réalisée par des agents des autorités compétentes de l'Union sur la base de documents et d'entretiens et soutenue par des technologies permettant de communiquer, d'accéder à des systèmes, de partager et d'examiner des documents et d'autres informations, sans que les inspecteurs soient physiquement présents sur les sites où les activités soumises à l'évaluation ont eu lieu et où l'inspection aurait normalement lieu*".

⁸⁶ EMA (2021). *Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the Covid 19 pandemic*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf

Elle est applicable aux fabricants, importateurs, distributeurs et aux laboratoires de contrôle de la qualité basés dans l'UE ou l'EEE ainsi qu'aux fabricants et laboratoires de contrôle de la qualité des pays tiers, et concerne les médicaments humains et vétérinaires, les médicaments expérimentaux et les substances actives.

Les évaluations à distance peuvent être envisagées pour tous les types d'inspections si nécessaire et peuvent être réalisées pour tous les types de sites et de formes de dosage en tenant compte de la criticité des activités de fabrication du ou des produits concernés. Cependant, des inspections sur site doivent être réalisées après l'évaluation à distance lorsque cela est possible.

Il convient de vérifier que les établissements disposent des ressources nécessaires au bon déroulement de l'inspection à distance. Au minimum les éléments suivants doivent être pris en compte :

- L'utilisation de plateformes appropriées pour permettre la fourniture en temps voulu de données telles que des documents électroniques volumineux (par exemple, l'accès à des serveurs cloud sécurisés ou l'utilisation d'Eudralink)
- L'utilisation de la téléconférence ou d'une alternative pour permettre des discussions en temps réel avec le personnel de l'entreprise
- La possibilité de partager en direct des écrans affichant les systèmes informatisés utilisés sur le site, ou la possibilité de fournir aux inspecteurs un accès à distance à ceux-ci.
- La fourniture de séquences de caméra en direct ou d'enregistrements vidéo (par exemple, lunettes intelligentes, caméras mobiles, drones ou caméras en place) pour permettre un examen à distance des opérations de fabrication, des équipements, des installations et de la documentation pertinente.
- Les fuseaux horaires du site et du ou des inspecteurs.
- La langue du site : Le ou les inspecteurs peuvent avoir besoin d'un traducteur.

Selon les circonstances, il est possible de réaliser une inspection limitée d'un site en particulier. Cela consiste en une évaluation à distance de la documentation pertinente et en une inspection physique des locaux, des équipements et des procédés de fabrication.

Comme une inspection dite classique, l'inspection à distance doit commencer par une réunion d'ouverture durant laquelle l'inspecteur va présenter le plan. Elle comprend également une

inspection des locaux (qui se fera par téléconférence ou sur place si l'inspection est limitée) ainsi qu'une réunion de clôture.

Si le résultat de l'inspection à distance s'avère être positif, un certificat GMP est octroyé avec la mention de ce type d'inspection.

En revanche, si des déficiences critiques sont identifiées pendant l'évaluation à distance notamment pour les nouveaux sites, la demande concernée doit être mise en attente jusqu'à ce qu'une inspection sur site puisse être effectuée.⁸⁷

Pour conclure sur cette partie, la pandémie de la Covid 19 a eu un impact considérable sur les patients ainsi que sur les industries pharmaceutiques obligeant les autorités de santé et les établissements à s'adapter en un temps record. Des mesures ont dû être rapidement mises en place afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement des produits de santé et notamment les médicaments cruciaux pour le traitement de la Covid 19.

B. Continuité des activités pharmaceutiques : secteur stratégique en France

Malgré la pandémie, les 100 000 salariés des entreprises du médicament en France se sont mobilisés afin de poursuivre leurs activités pharmaceutiques qui restent primordiales pour l'intérêt des patients. Les 44 000 collaborateurs des sites de production continuent d'œuvrer pour assurer la continuité d'accès aux médicaments pour tous les patients.

L'approvisionnement des médicaments des patients français a pu être maintenu pendant cette crise et aucune pénurie n'est à déplorer à ce jour. L'engagement et la réactivité des différents acteurs des établissements sont des points importants à souligner dans le rôle de la continuité des activités pharmaceutiques.

La crise a confirmé le caractère essentiel et stratégique de l'industrie pharmaceutique. Elle a également amélioré l'image du secteur vis-à-vis des Français. En effet, « 2/3 des Français considèrent que les entreprises du médicament ont activement participé à l'effort contre la Covid-19 » selon l'étude Ipsos menée pour le Leem en 2020.⁸⁸

⁸⁷EMA (Octobre 2020). *Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf

⁸⁸ Leem (Mars 2020). *Les entreprises du médicament, un secteur stratégique pour la France*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/media/les-entreprises-du-medicament-un-secteur-strategique-pour-la-france> :

Néanmoins, cette crise sanitaire a renforcé certaines lacunes préexistantes du système de santé français et a fait apparaître de nouveaux besoins émergents.

C. Mobilisation des établissements pharmaceutiques pour la fabrication du vaccin contre la Covid 19

1. Développement des vaccins

La situation d'urgence sans précédent déclenchée par la pandémie de la Covid 19 a mobilisé la recherche scientifique à une échelle inédite.

Les différentes restrictions telles que le port du masque et les confinements ne sont pas considérés comme des solutions à long terme pour enrayer la pandémie et le besoin de nouveaux médicaments et vaccins est plus évident que jamais. Afin de lutter contre ce virus, ces derniers doivent être accessibles pour tous les pays de façon équitable. Cela nécessite une coopération mondiale ainsi qu'un engagement étroit entre les fabricants et les organismes de réglementation.

Les processus de développement de vaccins prennent généralement 10 à 15 ans avant de pouvoir mettre sur le marché un vaccin sûr et efficace. Cependant dans ce contexte d'urgence sanitaire, ceux-ci ont été radicalement accélérés sans pour autant transiger sur la qualité et la sécurité du vaccin. Ainsi, les vaccins ont été disponibles moins d'un an après l'identification de la Covid 19.

La production des vaccins contre la Covid 19 est un exploit inédit dans l'histoire de la médecine. Les laboratoires publics et privés du monde entier se sont mobilisés et ont coopéré afin de démultiplier leurs efforts. Cette collaboration a donné lieu à un nombre inédit de candidats vaccins. Le 8 janvier 2021, 233 vaccins candidats contre la COVID-19 étaient en cours de développement, dont 170 étaient évalués en phase préclinique et 63 en phase clinique de test dont 15 étaient en phase III.⁸⁹

Durant le déroulement des essais cliniques, les états et les institutions comme la Commission européenne, ont pré commandé des centaines de millions de doses des futurs vaccins afin de gagner du temps mais aussi de financer leur production à grande échelle. Celle-ci a été lancée

⁸⁹ Juanita Mellet (Janvier 2021). *A Covid 19 Vaccine: Big strides come with big challenges*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827578/>

en même temps que les essais cliniques pour que les vaccins soient prêts à être distribués dès l'approbation des autorités réglementaires.

La rapidité du développement du vaccin contre la Covid 19 est un phénomène inédit rendu possible grâce à un ensemble de facteurs d'accélération et d'environnement innovants.

Ces facteurs peuvent être identifiés comme les suivants :

- Facteurs basés sur la technologie : L'utilisation de technologies innovantes et d'études ultérieures ont été particulièrement utiles pour développer rapidement le vaccin.
- Facteurs de stratégie réglementaire et de R&D : Le soutien des organismes de réglementation et les flexibilités réglementaires ont permis d'accélérer les processus d'approbation des études cliniques et d'homologation des vaccins.
- Facteurs de collaboration et d'alliances stratégiques : Le partage d'informations et la coopération publique et privé ont joué un rôle important dans le combat de cette crise.
- Facteurs de financement : Les aides financières sont essentielles pour permettre le développement des vaccins. La France a bénéficié en mars 2020 d'un fonds d'urgence de 50 millions d'euros pour soutenir de nombreuses initiatives de la communauté scientifique.
- Facteurs de mise à l'échelle de la fabrication et des stratégies d'approvisionnement : L'organisation de ces stratégies est nécessaire afin de mettre à disposition les vaccins dans les différentes régions du monde. ⁹⁰ :

Bien que le développement soit essentiel pour parvenir à un vaccin sûr et efficace, une fabrication massive à l'échelle mondiale sera nécessaire afin de garantir l'approvisionnement pour tous.

2. Production des vaccins contre la Covid 19

La vaccination massive de la population mondiale est la solution pour obtenir l'immunité collective et ainsi enrayer la pandémie. Pour cela, une optimisation de l'organisation de la

⁹⁰Hugo Garcia Tonioli Defendi (Février 2021) *Analysis of the COVID-19 Vaccine Development Process: An Exploratory Study of Accelerating Factors and Innovative Environments*, Journal of Pharmaceutical Innovation. Consulté le: Septembre 2021, sur le site de SpringerLink: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-021-09535-8>

chaîne d'approvisionnement est essentielle afin d'acquérir les doses adéquates de vaccin pour l'ensemble de la population.

Pour s'assurer que la menace de la Covid 19 soit éliminée, il est essentiel d'adopter une approche coordonnée et coopérative au niveau européen et mondial.

La production de la plupart des vaccins Covid 19 a nécessité la mise en place de plusieurs chaînes d'approvisionnement, en partie à l'étranger. Le choix de la localisation de la production dépend du type de vaccin et de la technologie utilisée.

Par conséquent, les vaccins produits en France peuvent être distribués en Europe ou à l'international. Inversement les vaccins destinés aux Français peuvent avoir été produits sur plusieurs continents. En effet, les phases de production d'un vaccin (production de l'antigène, remplissage et lyophilisation, conditionnement) peuvent être effectuées sur plusieurs sites différents.

Cette fabrication massive nécessite un nombre suffisant de sites de production disposant d'une expertise appropriée. Or, réorganiser une ligne de production ou construire de nouveaux bâtiments sont des processus longs devant être certifiés. Pour pallier ces délais, les établissements pharmaceutiques ont développé des solutions alternatives en favorisant notamment les partenariats comme la production par des tiers.

Ainsi début avril 2021, la production de vaccins anti-Covid a commencé en France, chez Delpharm, dans son site de Saint-Rémy-sur-Avre pour le compte du laboratoire allemand BioNTech, partenaire de l'américain Pfizer. Dans les mois suivants, cinq sites industriels devraient être mis en place pour produire des vaccins sur le territoire. Recipharm, sous-traitant de Moderna, produit des vaccins depuis mi-avril, dans son usine française de Monts en Indre-et-Loire. Enfin, l'industrie pharmaceutique française Sanofi produira, pour Janssen, la filiale de Johnson & Johnson, à Marcy-l'Etoile.⁹¹

Au niveau international, il est nécessaire de renforcer l'approvisionnement des vaccins dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Ce défi supplémentaire vise à être relevé par la collaboration entre plusieurs organisations internationales pour garantir un financement suffisant et une distribution équitable des vaccins dans ces pays.

⁹¹Leem (Juillet 2021). *Covid 19 et vaccins*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du Leem : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-07/20210716_Covid-19%20et%20Vaccins_questions_r%C3%A9ponses_V1_0.pdf

Des organisations telles que le Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement (DCVMN), l'Alliance mondiale pour les vaccins et les vaccinations (GAVI), le Mécanisme d'accès mondial aux vaccins COVID-19 (COVAX) ou encore la Fondation Bill et Melinda Gates et l'OMS travaillent ensemble pour vaincre cette épidémie.

DCVMN est une alliance axée sur la santé publique qui représente les fabricants de vaccins des pays en développement engagés dans la recherche, le développement, la fabrication et l'approvisionnement en vaccins pour un usage national et international. DCVMN travaille en partenariat avec les autorités sanitaires mondiales, les organisations internationales et les chercheurs pour soutenir l'avancement des vaccins contre la COVID-19. Cette collaboration permettra de fabriquer et de fournir rapidement les vaccins.⁹²

Les membres du DCVMN disposent des capacités de fabrication, de formulation, de remplissage et de distribution nécessaires et pourraient donc soutenir un déploiement efficace de ces vaccins. De plus, l'utilisation des installations disponibles déjà certifiées permettra d'économiser du temps et des ressources.⁹³

Plusieurs membres du DCVMN produisent déjà des vaccins contre la COVID-19 : Sinovac Biotech en Chine a déclaré avoir fourni 260 millions de doses de son vaccin contre la COVID-19 dans le monde. De même, Sinopharm a l'intention d'atteindre une capacité de production annuelle de 1 milliard de doses en 2021. Enfin Bharat Biotech, grâce au soutien du gouvernement indien, a augmenté la capacité de fabrication de son vaccin contre la COVID-19 à 700 millions de doses par an. En outre, les membres du DCVMN ont participé activement au développement de ces vaccins. En effet 12 fabricants possèdent des candidats vaccins dans des essais cliniques.⁹⁴

⁹²Shivaji Kashte (Mars 2021). *COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects*, Human Cell.

⁹³Sonia Pagliusi (Juillet 2020). *Emerging manufacturers engagements in the COVID – 19 vaccine research, development and supply*. Vaccine, Volume 38, Pages 5418-5423.

⁹⁴Benoit Hayman (Août 2021). *COVID-19 vaccine capacity: Challenges and mitigation – The DCVMN perspective*. Vaccine, Volume 39, Pages 4932-4937.

3. Leçons tirées de la pandémie de la Covid 19 pour les établissements pharmaceutiques

Les établissements pharmaceutiques ont tiré de cette situation exceptionnelle des leçons essentielles en ce qui concerne la gestion d'une pandémie. Celles-ci aideront à préparer le système de fabrication mondiale en cas de prochaines crises sanitaires.

Les recommandations suivantes sont des pistes à développer pour les établissements pharmaceutiques :

- Nécessité de développer considérablement la recherche et le développement : certaines technologies de plateforme permettront d'accélérer la production de vaccins
- Encourager la fabrication flexible et éviter la spécialisation : souvent les fabricants sont spécialisés dans la production d'un seul type de produit. Or les technologies de fabrication flexible sont un moyen efficace de produire différents types de produit et de délocaliser la production plus rapidement.
- Accroître la flexibilité de la production à l'échelle mondiale : la majorité des vaccins est produite en Europe ou aux États Unis provoquant un déséquilibre dans les autres régions du monde. Une fabrication distribuée utilisant un réseau d'installations dispersées géographiquement permettrait la mise à disposition d'une large gamme de vaccins.
- Développer de nouvelles approches réglementaires pour faciliter les progrès scientifiques : bien que l'EMA ait mis en place des flexibilités réglementaires dans le cadre de la pandémie, il est nécessaire de poursuivre ces efforts afin de réduire les délais associés aux exigences réglementaires.⁹⁵

C'est grâce à la mobilisation des industries pharmaceutiques du monde entier que l'on doit la production aussi rapide d'un vaccin contre la Covid 19, ce virus jusque-là totalement inconnu. Cet effort mondial et inédit qui a permis d'accomplir en moins de deux ans, ce qui normalement en nécessite 10, marquera durablement l'histoire des sciences et de la médecine. Malgré la rapidité de développement incontestée, toutes les étapes ont été respectées et aucune n'a été laissée au hasard. Les laboratoires ont su s'allier dans ce contexte d'urgence sanitaire afin de démultiplier leurs efforts et leurs moyens. Ils ont pris des risques industriels dans un but

⁹⁵ Tara Kirk Sell (Mars 2021). *Building the global vaccine manufacturing capacity needed to respond to pandemics*. Vaccine, Volume 39, Pages 1667-1669.

commun qui est d'offrir au monde entier une solution la plus rapidement possible afin d'enrayer l'épidémie et permettre la reprise d'une vie normale.

Cependant, de nombreux défis persistent encore quant à l'efficacité des vaccins, notamment leur distribution équitable et mondiale ainsi que l'hésitation à la vaccination.

Conclusion

Les établissements pharmaceutiques de fabrication occupent une place importante en France en tant d'acteur majeur du système de santé. Outre leur mission principale qui est d'améliorer la santé de la population, ils jouent également un rôle majeur au niveau économique et social.

Ainsi, la France détient le 4^e rang de producteur de médicaments en Europe et recense plus de 271 sites de production, représentant 42 718 salariés.

Dans ce contexte, les établissements pharmaceutiques sont soumis à de nombreuses exigences réglementaires afin de permettre la production d'un médicament sûr et de qualité. Les Bonnes Pratiques de Fabrication servent de guide lors des évaluations d'autorisation de fabrication et lors des inspections des fabricants de médicaments.

L'industrie pharmaceutique est un acteur indispensable au développement des médicaments destinés à augmenter la qualité de vie de la population.

Cependant les différents scandales sanitaires ainsi que les pénuries auxquels l'industrie pharmaceutique a été sujette ces dernières années, a contribué à refléter une mauvaise image du secteur auprès de la population. Le manque d'information et la propagation des théories du complot sur les réseaux sociaux alimentent cette défiance.

L'industrie pharmaceutique a déjà entrepris des actions afin de redorer son image. Au-delà des bénéfices qui lui sont propres, la confiance des patients envers le système de santé est essentielle et doit être maintenue. Ce besoin peut être illustré aujourd'hui par la nécessité de la vaccination contre la Covid 19 : les patients doivent faire confiance au système afin de se faire vacciner et obtenir l'immunité collective nécessaire pour stopper la pandémie.

La mobilisation des établissements pharmaceutiques de fabrication durant la lutte contre la Covid 19 est peut-être l'occasion de regagner la confiance des Français. Cette crise sanitaire sans précédent a démontré que les établissements pharmaceutiques jouent un rôle clé dans la santé des patients. La production des vaccins aussi rapide est une première et restera gravée dans l'histoire des Sciences et de la Médecine. La coopération des établissements pharmaceutiques (publics et privés mais aussi à l'international) a permis de mobiliser un grand nombre de ressources et de répondre aux besoins urgents de la population dans une situation sanitaire inédite.

Cette crise a permis la reconnaissance du caractère stratégique du secteur. En effet, l'utilité des entreprises de santé est maintenant reconnue par tous les publics avec des scores allant jusqu'à 97 % pour les médecins⁹⁶. Le plan France relance démontre également la volonté, de la part des pouvoirs publics de tirer des leçons positives de la pandémie et de restaurer l'attractivité et la compétitivité de la France.

Néanmoins, il reste encore des défis à relever pour améliorer l'image des établissements pharmaceutiques et permettre à la France de retrouver sa première place européenne des pays producteurs de médicaments. La crise a souligné la dépendance de la France vis à vis de l'étranger pour son approvisionnement en matières premières et substance actives. Aujourd'hui, il est nécessaire de retrouver une autonomie stratégique afin de garantir l'accès aux médicaments. La relocalisation industrielle constituera alors un enjeu pour éviter les pénuries.

De plus, il y a une nécessité de renforcer l'écosystème d'innovation afin de rétablir l'attractivité de la France en particulier dans la recherche clinique. Pour y parvenir, les processus de financement doivent évoluer.

Dans un souci de préservation de la santé de la planète, les actions de l'industrie pharmaceutique doivent s'inscrire dans un cadre de développement durable.

Enfin, un effort de pédagogie et de transparence doit être effectué sur le fonctionnement de l'industrie afin de renforcer la confiance de la population.

La pandémie a révélé des lacunes dans le système actuel mais a permis à l'industrie pharmaceutique de confirmer son caractère vital dans le domaine de la santé en produisant des médicaments sûrs et de qualité. Les établissements pharmaceutiques représentent l'espoir de cette sortie de crise.

⁹⁶ Leem (2021). *Conférence de presse annuelle du Leem*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/evenement-presse/conference-de-presse-annuelle-du-leem>

Bibliographie

1. Leem (2020). *Le médicament, un secteur stratégique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/100-questions?q=&hPP=5&idx=questions&p=0&dFR%5Bname%5D%5B0%5D=Le%20m%C3%A9dicament%2C%20secteur%20strat%C3%A9gique>
2. Les échos (2020). *Industrie pharmaceutique : Rétablir la confiance*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-industrie-pharmaceutique-retablir-la-confiance-1167566>
3. Leem (2012). Les Français et leurs médicaments. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf>
4. Ordre national des pharmaciens (2001.) *Santé*. Archives nationales. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.siv.archives-nationales.culture.gouv.fr/siv/rechercheconsultation/consultation/ir/pdfIR.action?irId=FRAN_IR_013666
5. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. (2001). *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. Consulté le : Mars 2021, sur eur-lex.europa.eu : <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=fr>
6. EMA (2004). *ICH Guideline: Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd>
7. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne (2004). *RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de eur-lex.europa.eu : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>
8. Leem (2017). *Comment se décide une autorisation de mise sur le marché*. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
9. Ministère des solidarités et de la santé (2015). *ANSM*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
10. Europa. *Agence Européenne des médicaments (EMA)*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr
11. Dictionnaire Larousse
12. Légifrance (2017). *Article R5124-7*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856952/
13. Légifrance (2021). *Article 5124-2*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/
14. Légifrance (2012). *Article L5124-3*. Consulté le : Mars 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/
15. Leem (2020). *Dispositions déontologiques professionnelles*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-02/DDPs%20%C3%A0%20compter%201er%20juin%202021_0.pdf
16. Terra Nova (2018). *L'évolution des besoins en santé dans les décennies qui viennent*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://tnova.fr/system/contents/files/000/001/679/original/Terra-Nova_Besoins-en-sante_301118.pdf?1543512301

17. Statista (2019). *Les Français et les médicaments-Faits et chiffres*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://fr.statista.com/themes/3404/les-francais-et-les-medicaments/>
18. Ordre national des pharmaciens (2019). *Qualité pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/content/download/475552/2170156/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique+15+-+Qualit%C3%A9+pharmaceutique.pdf>
19. Légifrance (2016). *Article R5124*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/
20. L'ordre national des pharmaciens. *Ruptures d'approvisionnement de médicaments*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf
21. Légifrance (2019). *Article R5121-31*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728/
22. Légifrance (2019). *Article R5111*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/
23. Légifrance (2011). *Article L4113-6*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688680/2007-08-29#:~:text=Est%20interdit%20le%20fait%2C%20pour,commercialisant%20des%20produits%20pris%20en
24. Légifrance (2019). *Article L1453-1*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038888435/
25. Leem (2020). *Marché français*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>
26. Leem (2020). *Rapport annuel sur la situation de l'emploi*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-01/Leem_Rapport_SituationEmploi_2019%20CPPNI%2017%20d%C3%A9cembre%202020.pdf
27. EMA (2006). *Guideline environmental risk assessment*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf
28. Leem (2016). *Responsabilité sociétale*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/RapportRSE2016.pdf>
29. Leem (2018). *Repères sur la production pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf>
30. Leem. *Le médicament et son économie*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/100-questions/regulation-economique-du-medicament-pourquoi-nest-elle-plus-adaptee?q=&hPP=5&idx=questions&p=2&dFR%5Bname%5D%5B0%5D=Le%20m%C3%A9dicament%20et%20son%20%C3%A9conomie>
31. Leem (2020). *Bilan économique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc_0.pdf
32. Economie. *La compétitivité*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.economie.gouv.fr/facileco/competitivite#>
33. Leem (2020). *Production du médicament : comment retrouver une autonomie stratégique ?* Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/Dossier%20de%20presse%20consolide.pdf>

34. Leem (2020). *Dossier de presse Production*. Consulté le : Mars 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/presse/production-du-medicament-comment-retrouver-une-autonomie-strategique>
35. E&A (2018). *Analyse SWOT du secteur pharmaceutique*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.etudes-et-analyses.com/blog/decryptage-economique/analyse-swot-secteur-pharmaceutique-16-01-2018.html>
36. Les Échos (2020). *La relocalisation de la production de médicaments*. Consulté le : Mars 2021 sur le site : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-relocalisation-de-la-production-de-medicaments-en-cinq-questions-1217671>
37. Pôle Pharma ((2020). *Les projets de l'industrie pharmaceutique s'accélèrent*. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://www.polepharma.com/blog/news/les-projets-de-relocalisation-de-lindustrie-pharmaceutique-saccelerent/>
38. France info (2020). *Relocalisation des médicaments*. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/centre-val-de-loire/loiret/pithiviers/relocalisation-medicaments-on-ne-peut-pas-livrer-produits-strategiques-aux-forces-mondialisation-1860710.html>
39. Leem (2020). *Étude Kearney*. Consulté le : Avril 2021 sur le site : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/CP-10-09-2020-Kearney.pdf>
40. Légifrance (2016) Code de la santé publique-*Article L5121-5*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/
41. Cefira (2010). Formation : *Transformer mon quotidien et les GMP en les GMO au quotidien*.
42. Jean Denis Malet (2020). 5e année de Pharmacie. *Les BPF européennes : Points fondamentaux*. Marseille, France. Consulté le : Mai 2021
43. Jacques Morenas (2011). *La nécessaire évolution des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation*. Consulté le : Juin 2021 sur Acadpharm : https://www.acadpharm.org/dos_public/MORENAS_Jacques_2011.03.02.pdf
44. Légifrance (2004) *Journal officiel électronique authentifié n° 0196 du 24/08/2004*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=3x2NnVkbidp0wPELzs1F1iL_Io1YsmDK6sXM7d5GJdk=
45. Légifrance (2007) *Journal officiel électronique authentifié n° 0176 du 01/08/2007*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=PQBumruC0cBKTcsiFEkNl7wrz_FxX4n3ui1wgdsrojQ=
46. JD Mallet (2011) *Une vague d'amendements déferle sur le guide Européen des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)* : la Vague n°32 Page 12.
47. Légifrance (2016) *Journal officiel électronique authentifié n° 0024 du 29/01/2016*. Consulté le : Mai 2021, sur Légifrance https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Xk2goFzZjB1z4Z17WxiQSfiR_kLOeqYv_OnSiGFBhAg=
48. Florent Audureau (2016) Formation : *Les évolutions et les impacts des BPF 2015/12 bis*, Strategiqua
49. Landrieu, C et Pingault, P (2015). *La QRM : Quel ticket d'entrée pour quels enjeux ?* A3P. La Vague n°47, Pages 22-24.
50. Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex. (2003). *DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*. Consulté le : Mai 2021,

- sur Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=LV>
51. J.Donon-Maigret « *Mise en place d'un système qualité en conformité avec l'ICH Q10* », Vague, A3P, Pour Prod Propres Stériles, Volume 37. Consulté le : Juillet 2021 sur A3P : https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/04/article_scientifique_vague37_0pdf_articles_37pdf5.pdf
 52. ICH. *ICH Guidelines*. Consulté le : Juillet 2021 sur le site : <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
 53. *La Commission Européenne. Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques*. Consulté le : Août 2021 sur le site de la Commission Européenne : [https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr#:~:text=Les%20accords%20de%20reconnaissance%20mutuelle%20\(ARM\)%20des%20bonnes%20pratiques%20de,dans%20l'Union%20et%20de](https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr#:~:text=Les%20accords%20de%20reconnaissance%20mutuelle%20(ARM)%20des%20bonnes%20pratiques%20de,dans%20l'Union%20et%20de)
 54. ANSM (2020). *Les Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
 55. Légifrance (2000) Code de la santé publique- *Article L5124-2*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689976/
 56. Légifrance (2012) Code de la santé publique- *Article R5124-23*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026592337/
 57. Légifrance (2008) Code de la santé publique- *Article R5124-40*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019378276/
 58. Légifrance (2004) Code de la santé publique- *Article R5124-38*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915129/
 59. Légifrance (2019) Code de la santé publique- *Article R5124-36*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026903068/2013-01-02
 60. Légifrance (2017) Code de la santé publique- *Article L4234-6*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034059260/
 61. N. Lemarié (2021). Master 2 Environnement Réglementaire International des Entreprises et des Produits de Santé : *Pharmacien(ne) Responsable : Responsabilité pharmaceutique*, Montpellier, France. Consulté le : Mai 2021
 62. Ordre national des pharmaciens (2021). *Foire aux questions*. Consulté le : Juillet 2021 sur le site : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Covid-19/Foire-aux-questions-Pharmaciens-de-l-industrie>
 63. Ordre national des pharmaciens « *Médicaments de thérapie innovante : une activité pharmaceutique en pleine expansion* », Tous pharmaciens, Numéro 14 Décembre 2020
 64. Légifrance (2017) Code de la santé publique- *Article R5124-7*. Consulté le : Juillet 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856952/
 65. Légifrance (2017) Code de la santé publique- *Article R5124-13*. Consulté le : Août 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856911/
 66. Légifrance (2017) Code de la santé publique- *Article R5124-12*. Consulté le : Août 2021, sur Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026446667/
 67. ANSM (Octobre 2019). *Décision du 1er Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article 5124-2 du CSP, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des*

- armées. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-douverture-detablissement>
68. ANSM (2021) *Demande expresse d'inspection (MPUP)*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-expresse-dinspection-mpup>
 69. ANSM (2021) *Déposer une demande d'ouverture d'établissement*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-douverture-detablissement>
 70. Légifrance (2021) Code de la santé publique- *Article R5124-10*. Consulté le : Août 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856921/
 71. ANSM (2021). *Déposer une demande de modification substantielle de l'autorisation initiale*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-de-modification-substantielle-de-lautorisation-initiale>
 72. ANSM (2021). *Déclarer une modification affectant l'établissement*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/declarer-une-modification-affectant-letablissement>
 73. ANSM (2019). *Note explicative relative à la mise à jour du document « état de l'établissement » visé à l'article R. 5124-46 du code de la santé publique*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/soumettre-letat-annuel-dun-etablissement-pharmaceutique>
 74. ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation pour une exportation de médicaments*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-exportation-de-medicaments>
 75. Légifrance (2016). *Article R5121-135-1*. Consulté le : Août 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787897/2012-05-01
 76. ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation pour une importation de médicaments*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-importation-de-medicaments>
 77. ANSM (mai 2021) *Demander une autorisation de distribution et d'importation parallèles*. Consulté le : Août 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-de-distribution-ou-dimportations-paralleles>
 78. Boris Hauray (2011) *L'évaluation des médicaments : un enjeu politique*, Éditions du Croquant | « Savoir/Agir » 2011/2 n° 16 Pages 31 à 36.
 79. Légifrance (2014). *Article R5313-1*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de Légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352415/
 80. ANSM (2021). *Nos missions*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques#title>
 81. N. Vishal Gupta (2011). *Conduct of Inspections for Pharmaceutical Manufactures or Importers as Per EU Guidelines*, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. Consulté le : Août 2021 sur Research Gate : https://www.researchgate.net/profile/N-Vishal-Gupta/publication/224937611_Conduct_of_Inspections_for_Pharmaceutical_Manufactures_or_Importers_as_Per_EU_Guidelines/links/55dc942608ae9d659494f6e6/Conduct-of-Inspections-for-Pharmaceutical-Manufactures-or-Importers-as-Per-EU-Guidelines.pdf
 82. ANSM (Octobre 2017) *Lignes directrices relatives aux suites d'inspection*. Consulté le: Août 2021 sur le site de l'ANSM: <https://ansm.sante.fr/page/les-suites-de-linspection-mesures-administratives>
 83. J Balasubramanian, GA Nandhini, S Hariram, DS Rani (2017), *An Intellectual approach of PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*, Consulté le: Août 2021 sur le site Academia.edu:

- https://www.academia.edu/34713006/An_Intellectual_approach_of_PIC_S_Guide_to_Good_Manufacturing_Practice_for_Medicinal_Products
84. ANSM (2021). *Covid 19-FAQ*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/covid-19-faq#:~:text=En%20tant%20que%20service%20public,atteints%20de%20la%20COVID%2D19.>
 85. Commission Européenne (Avril 2020). *Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/guidelines_isc_en.pdf
 86. EMA (2021). *Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the Covid 19 pandemic*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf
 87. EMA (Octobre 2020). *Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf
 88. Leem (Mars 2020). *Les entreprises du médicament, un secteur stratégique pour la France*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/media/les-entreprises-du-medicament-un-secteur-strategique-pour-la-france>
 89. Juanita Mellet (Janvier 2021). *A Covid 19 Vaccine: Big strides come with big challenges*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827578/>
 90. Hugo Garcia Tonioli Defendi (Février 2021) *Analysis of the COVID-19 Vaccine Development Process: An Exploratory Study of Accelerating Factors and Innovative Environments*, *Journal of Pharmaceutical Innovation*. Consulté le: Septembre 2021, sur le site de SpringerLink : <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-021-09535-8>
 91. Leem (Juillet 2021). *Covid 19 et vaccins*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du leem : https://www.leem.org/sites/default/files/2021-07/20210716_Covid-19%20et%20Vaccins_questions_r%C3%A9ponses_V1_0.pdf
 92. Shivaji Kashte (Mars 2021). *COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects*, *Human Cell*.
 93. Sonia Pagliusi (Juillet 2020). *Emerging manufacturers engagements in the COVID –19 vaccine research, development and supply*. *Vaccine*, Volume 38, Pages 5418-5423.
 94. Benoit Hayman (Août 2021). *COVID-19 vaccine capacity: Challenges and mitigation – The DCVMN perspective*. *Vaccine*, Volume 39, Pages 4932-4937.
 95. Tara Kirk Sell (Mars 2021). *Building the global vaccine manufacturing capacity needed to respond to pandemics*. *Vaccine*, Volume 39, Pages 1667-1669.
 96. Leem (2021). *Conférence de presse annuelle du Leem*. Consulté le : Septembre 2021 sur le site du Leem : <https://www.leem.org/evenement-presse/conference-de-presse-annuelle-du-leem>

Liste des illustrations

Liste des figures

- Figure 1 : Développement et cycle de vie d'un médicament (LEEM)
- Figure 2 : Common Technical Document
- Figure 3 : Évolution du Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxe et en millions d'euros)
- Figure 4 : Répartition des effectifs des entreprises du médicament selon la région de résidence des salariés
- Figure 5 : Exemple de fabrication d'un médicament (forme sèche)
- Figure 6 : Répartition des sites de production en France
- Figure 7 illustrant la répartition des médicaments sur le marché
- Figure 8 : Production pharmaceutique en Europe : 10 principaux pays producteurs en 2017 (en millions d'euros)
- Figure 9 : Taux de croissance selon différents pays européens
- Figure 10 : Pyramide documentaire
- Figure 11 : Processus de gestion de risques issu d'ICH Q9
- Figure 12 : Caractéristiques du système qualité
- Figure 13 : Organisation de la responsabilité pharmaceutique au sein d'une entreprise
- Figure 14 : Organigramme de la responsabilité pharmaceutique dans un établissement fabricant
- Figure 15 : Mesures et sanctions relatives aux suites d'inspection

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Analyse SWOT du secteur pharmaceutique

Liste des annexes

- Annexe 1 : Décision du 1er Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques
- Annexe 2 : Exemple de certificat BPF

Annexes

Annexe 1 : Décision du 1er Octobre 2019 de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Décision du **- 1 OCT. 2019**

relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),
Vu le règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004 ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5124-1 à L. 5124-4 et R. 5124-1 à R. 5124-64 ;

Vu le code des relations entre le public et l'administration, notamment les articles L.112-9 et suivants ;

Vu le décret n° 2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'ANSM et portant simplification de procédures mises en œuvre par cette agence ;

Vu la décision du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées ;

Décide :

CHAPITRE I^{ER}

Autorisations d'ouverture et ajout d'une nouvelle activité au sens de l'article R. 5124-2 du code de la santé publique (CSP)

SECTION I

Présentation de la demande et composition du dossier

Art. 1^{er}. – Les demandes d'autorisation d'ouverture mentionnées à l'article L. 5124-3 du CSP sont présentées par le pharmacien responsable, pour les établissements mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, conformément aux dispositions, selon les cas, de l'article 2, de l'article 3, de l'article 4 ou de l'article 5 de la présente décision.

Ces demandes sont adressées au directeur général de l'ANSM par un dépôt exclusif, sur une plateforme dédiée, d'un dossier spécifique. Il comporte la saisie en ligne de données et le dépôt au format PDF de pièces justificatives. Un accusé de réception du dossier est adressé par voie électronique à l'issue de ce dépôt. Un mode opératoire présentant les modalités d'utilisation de cet outil est mis à la disposition des opérateurs sur le site de l'ANSM.

Art. 2. - La demande d'autorisation d'ouverture comprend les éléments listés ci-dessous. Ces informations doivent permettre d'évaluer la conformité du projet à la réglementation pharmaceutique et d'apprécier l'adéquation entre la nature de l'activité et les moyens mis en œuvre pour l'exercer. Il comporte :

1° Pour la société, l'association ou l'organisme :

a. Toute pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur, notamment :

- dans le cas d'une société, un extrait du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise ;
- dans le cas d'une association, la copie des statuts complets, datés et dûment signés, accompagnée de l'attestation de déclaration à la préfecture ;
- dans le cas d'un groupement d'intérêt public, la convention constitutive, ou toute autre pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

L'extrait du registre du commerce et des sociétés ou l'objet des statuts de l'association ou de l'organisme mentionne au moins la ou les activités pharmaceutiques pour lesquelles une autorisation est demandée.

b. La copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux dispositions des articles R. 5124-34 et R. 5124-36 du CSP.

c. Concernant le pharmacien responsable désigné au point *b*, la copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou une lettre de validation d'expérience ayant été délivré(s) par l'Ordre des pharmaciens; ces documents doivent permettre de justifier que le pharmacien responsable dispose de l'expérience prévue aux articles R. 5124-16 à 18 du CSP.

d. Un engagement signé du pharmacien responsable à disposer d'un pharmacien responsable intérimaire au plus tard à l'ouverture effective de l'établissement pharmaceutique.

e. Pour les établissements mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-2 du CSP, lorsque l'activité concerne des médicaments de thérapie innovante, tels que définis par le règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, la liste des titres et travaux justifiant de la compétence du pharmacien responsable ou de la personne l'assistant dans les domaines d'activités définis par ce même règlement.

2° Pour l'établissement :

a. Un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire, la durée légale pendant laquelle elle disposera de ces locaux.

b. L'organigramme projeté reflétant l'organisation pharmaceutique de l'établissement, sur lequel figureront les postes clés (préciser s'ils sont occupés par des pharmaciens) et les liens hiérarchiques et fonctionnels.

c. Les documents officiels justifiant :

- l'adresse physique de l'établissement ;
- le numéro de SIRET, dès son attribution.

d. La description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine(s), sa superficie, le type de bâtiments.

e. Le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figureront les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau.

f. Le plan de masse indiquant tous les bâtiments de l'établissement avec leur affectation, et dans le cas de bâtiments partagés, les interfaces avec les autres sociétés.

g. Des plans lisibles des locaux comprenant :

- un plan coté des locaux, précisant notamment toutes les ouvertures et accès et la localisation des contrôles d'accès, les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques, et le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
- le cas échéant, un ou plusieurs plans précisant les flux des personnes, des matières premières et des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations pharmaceutiques ;
- le cas échéant, un plan précisant l'implantation des équipements principaux ;
- en outre, pour les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication de gaz à usage médical, la configuration détaillée de l'établissement mentionnant tous les lieux dans lesquels seront stockés des gaz en réservoir fixe ou en bouteille et assimilé.

h. La date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprendra notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).

i. Une note technique décrivant :

- les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement ;
- une description du système qualité pharmaceutique ;
- les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique ;
- le circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement et, pour les établissements distributeurs (4° au 15° de l'article R. 5124-2 du CSP), la catégorie de produits distribués ;
- les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport ;
- les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance ;
- pour les établissements disposant de locaux de stockage, les dispositions prises pour réguler et suivre la température ;
- le cas échéant, la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées ;
- la description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation ;
- les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur.

j. Pour les établissements mentionnés au 1° de l'article R. 5124-2 du CSP, la note comprend également :

- la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
- la description des moyens prévus pour éviter les contaminations croisées au regard des bonnes pratiques de fabrication en vigueur et notamment du point 3.6.

- k.* Pour les établissements mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- la nature des médicaments concernés : à savoir chimique, biologique, homéopathique ou à base de plantes ;
 - les produits particuliers fabriqués, tels que les radiopharmaceutiques, bêta-lactamines, autres antibiotiques hautement sensibilisants, cytotoxiques, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses ;
 - les formes pharmaceutiques ;
 - le cas échéant, la nature des autres produits fabriqués ou importés dans l'établissement.
- l.* Pour les établissements mentionnés au 3° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- le cas échéant, la description des conditions de répartition des opérations et responsabilités entre l'établissement pharmaceutique, la maison- mère et les sous-traitants sous forme d'un tableau ;
 - l'identité et les coordonnées des personnes chargées de la pharmacovigilance et la copie de leur diplôme, titre(s) ou certificat(s) : en France (RPV) et en Europe (EUQPPV) et toute justification de qualification appropriée en matière de pharmacovigilance ;
 - la liste des médicaments que le demandeur se propose d'exploiter avec le type de procédure d'autorisation ou d'enregistrement, en précisant le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- m.* Pour les établissements mentionnés au 4° de l'article R. 5124-2 du CSP le nom de l'entreprise et l'adresse du ou des établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre du dépositaire.
- n.* Pour les établissements mentionnés au 5° de l'article R. 5124-2 du CSP, le territoire de répartition envisagé et les moyens mis en œuvre pour assurer le respect des dispositions de l'article R. 5124-59 du même code, au regard notamment de ce territoire.
- o.* Pour les établissements mentionnés au 15° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- le type de donneurs d'ordre (structures mentionnées à l'article D. 5125-24-16 du CSP, pharmacies d'officine ou en son nom et pour son compte) ;
 - le cas échéant, le nom et l'adresse de la structure mentionnée à l'article D. 5125-24-16 du CSP, donneur d'ordre de la centrale d'achat pharmaceutique.
- p.* Lorsque l'activité concerne la fabrication et/ou l'importation de médicaments de thérapie innovante, tels que définis par le règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 :
- la nature des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire et leur mode de conditionnement,
 - la liste des procédures liées à l'activité concernée,
 - la liste des établissements fournisseurs, lorsque le prélèvement est réalisé en France,
 - le cas échéant, les dispositions prises en matière de confinement.

Art. 3. – Pour les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 14° du CSP, le dossier de demande d'ouverture comprend les pièces mentionnées à l'article 2 de la présente décision à l'exclusion des pièces mentionnées au 1° a) et 2° c) de ce même article.

Art. 4. – En cas de déménagement d'un établissement mentionné à l'article R. 5124-2 3° ou R. 5124-2 1° et 2° du CSP limité à la certification des lots, lorsque l'activité revendiquée est identique à l'activité précédemment autorisée et que l'établissement initial a fait l'objet d'une inspection datant de moins de 3 ans à la date du dépôt de la demande d'autorisation d'ouverture, le dossier comprend :

- les pièces a, c, d, e, f, g et h du 2° de l'article 2 de la présente décision ;
- une note précisant les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique ainsi que les modalités de sécurisation du système d'information dans le nouvel établissement et de sauvegarde des données existantes ;
- une attestation du pharmacien responsable confirmant que le fonctionnement projeté dans le nouvel établissement pour réaliser les opérations pharmaceutiques est identique à celui constaté lors de la dernière inspection et que les engagements pris en réponse au rapport d'inspection correspondant ont bien été mis en œuvre.

Art. 5. – Pour un établissement autorisé, l'ajout d'une nouvelle activité au sens de l'article R. 5124-2 du CSP fait l'objet, conformément aux dispositions de l'article R. 5124-9-1 du même code, d'une demande d'autorisation présentée par le pharmacien responsable. La demande d'ajout d'une nouvelle activité comprend les pièces mentionnées à l'article 2 de la présente décision : 1° c) et e) (le cas échéant), ainsi que toute information pertinente figurant aux paragraphes 2° d) à p) dudit article visant à présenter les modifications et leurs impacts liés à l'introduction de la nouvelle activité.

Alors même que certains éléments peuvent faire l'objet d'une information dans l'état de l'établissement annuel défini à l'article R. 5124-46 du CSP, ils restent à présenter dans le cadre de la demande d'une modification substantielle.

SECTION II

Information de l'ANSM concernant l'ouverture effective et la fermeture des établissements pharmaceutiques

Art. 6. – Le pharmacien responsable fait connaître sans délai au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision la date d'ouverture effective de l'établissement. Cette date correspond au démarrage d'au moins une activité pharmaceutique dont la nature devra être précisée.

Art. 7.

I – Le pharmacien responsable adresse au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision une lettre l'informant de la date prévue de fermeture définitive d'un établissement pharmaceutique dans les conditions fixées par l'article R. 5124-12 du CSP.

II – La date effective de fermeture définitive de l'établissement est également transmise au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision.

Art. 8. – Les informations présentées aux articles 6 et 7 sont à adresser au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

CHAPITRE II

Modifications relatives aux établissements pharmaceutiques soumises à autorisation préalable

Art. 9. – Toute demande de modification substantielle de l'autorisation d'ouverture mentionnée à l'article R. 5124-10 du CSP est adressée par le pharmacien responsable au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

Alors même que certains éléments peuvent faire l'objet d'une information dans l'état de l'établissement annuel défini à l'article R. 5124-46 du CSP, ils restent à présenter dans le cadre de la demande d'une modification substantielle.

Cette demande comprend les éléments suivants :

- a. Une note technique décrivant la ou les modifications envisagées et leurs impacts sur les opérations qui sont réalisées dans l'établissement, ainsi que sur les flux et les utilités.
- b. Les locaux concernés par la modification, et en outre :
 - en cas d'extension des locaux, la description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine (s), sa superficie, le type de bâtiments ;
 - pour les modifications mentionnées au 8°, 9° et 10° de l'article du R. 5124-10 du CSP, un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire des locaux, la durée légale pendant laquelle cette dernière en disposera ;
- c. Les plans détaillés et lisibles des locaux avant et après modification.
- d. Le calendrier de réalisation de la modification envisagée qui comprendra le cas échéant les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).
- e. Le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pendant les travaux pour assurer le fonctionnement de l'établissement dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- f. Les éléments permettant de justifier que les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à la nouvelle activité de l'établissement, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- g. Toute information pertinente relative à la modification prévues à l'article 2, 2° de la présente décision.

CHAPITRE III

Modifications relatives aux entreprises pharmaceutiques soumises à déclaration

Art. 10. – Selon les dispositions des articles R. 5124-10-1, 4° et R. 5124-35 du CSP, l'entreprise ou l'organisme informe, par voie électronique au moyen d'un portail dédié, dans le mois qui suit sa mise en œuvre, le directeur de l'ANSM de la désignation d'un nouveau pharmacien responsable défini à l'article L. 5124-2 du CSP. Une copie électronique du (des) certificat (s) d'inscription à l'Ordre des pharmaciens est jointe à la déclaration.

Art. 11. – Les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 1°, 2°, 3°, 5° et 6° du CSP sont adressées par le pharmacien responsable au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

Art. 12. – Pour les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 1° à 3° du CSP, relatives au changement de dénomination sociale, de forme juridique ou au transfert de siège social, le dossier de déclaration comprend :

- Un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise ;
- La copie intégrale de la décision de l'organe social compétent, datée et dûment signée approuvant la modification.

Pour les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 3° et 5° du CSP, relatives au changement de libellé de l'adresse du siège social ou de l'établissement pharmaceutique, le dossier de déclaration comprend :

- Une copie du document administratif justifiant le changement de libellé de l'adresse physique de l'établissement pharmaceutique ;
- Et pour le changement de libellé de l'adresse du siège social, un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise.

Pour la modification prévue à l'article R. 5124-10-1, 6° du CSP, relative à la cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique, le dossier comprend une lettre du pharmacien responsable en informant le directeur général de l'ANSM.

CHAPITRE IV

Changement de titulaire d'une autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Art. 13. – Le changement de titulaire d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique mentionnée à l'article L. 5124-3 du CSP, à la suite notamment d'une fusion, d'une cession/acquisition, d'une mise en location-gérance ou d'une cessation de mise en location-gérance, est soumis à une autorisation préalable selon les dispositions de l'article R. 5124-13 du CSP. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

I. Au plus tard un mois avant la date de changement :

Le dossier de demande de changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture de l'établissement, présenté conjointement par les pharmaciens responsables de chaque société, comprend :

A. Pièces concernant les deux sociétés

- Lettre de demande du pharmacien responsable de chaque société attestant que l'organe social compétent de sa société a approuvé la procédure visant à ce changement de titulaire de l'autorisation ;
- Copie du projet de l'acte juridique entraînant le changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture.

B. Pièces relatives au futur titulaire

- Document établi par le pharmacien responsable précisant les conditions dans lesquelles les activités seront exercées dans l'établissement après les opérations ayant conduit au changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture ;
- Extrait du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois, faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise.

C. Pièces relatives au pharmacien responsable du futur titulaire

C.1 Dans le cas où le futur titulaire de l'autorisation d'ouverture dispose déjà d'un établissement pharmaceutique :

- Certificat d'inscription à la section compétente de l'Ordre des pharmaciens en qualité de pharmacien responsable.

C.2 Dans le cas où le futur titulaire de l'autorisation d'ouverture ne dispose pas d'un établissement pharmaceutique :

- Copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux articles R. 5124-34 et R. 5124-36 du CSP ;

- Documents justifiant de l'expérience professionnelle du pharmacien responsable, mentionnée aux articles R. 5124-16 et 17 ou R. 5124-18 du CSP : copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou lettre de validation d'expérience délivrée par l'Ordre des pharmaciens.

II. Afin de permettre la mise à jour de l'autorisation de l'établissement, lorsque le changement autorisé par l'ANSM est effectif :

- Lettre du pharmacien responsable du nouveau titulaire confirmant l'effectivité du changement et attestant que celui-ci a été réalisé selon les conditions décrites dans le dossier de demande initial (en particulier le projet d'acte et la note relative à l'activité exercée) ;

- Tout document permettant de justifier du numéro de SIRET de l'établissement.

CHAPITRE V

Changement de titulaire d'une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Art. 14. – Le changement de titulaire d'une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique présenté à l'article R. 5124-14 du CSP est subordonné à une modification de l'autorisation initiale d'ouverture dans les conditions prévues à l'article R. 5124-10 et à la délivrance d'une autorisation d'ouverture accordée à l'acquéreur dans les conditions définies aux articles R. 5124-6 et R. 5124-7.

Le pharmacien responsable de l'entreprise cédant une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique dont elle est propriétaire, devra adresser à l'ANSM les modifications afférentes et consécutives à ce changement partiel en application de l'article R. 5124-10 ou de l'article R. 5124-10-1 et selon les dispositions des chapitres II ou III de la présente décision.

Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

CHAPITRE VI

Dispositions finales

Art. 15. – La décision du directeur général de l'ANSM du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées, est abrogée.

Art. 16. - Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui est publiée sur le site internet de l'ANSM.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe

Annexe 2 : Exemple de certificat BPF

National Agency For The Safety Of Medicine And Health Products

CERTIFICATE NUMBER :2021/BPF/FR/014

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1, 2}

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended
The competent authority of France confirms the following:
The manufacturer: **IPSEN PHARMA BIOTECH**
Site address: **Parc d'Activités du Plateau de Signes, Chemin départemental N° 402, SIGNES, 83870, France**
Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. **M 20/144** in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation:
Art. L.5124-3 of Public Health Code

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2020-11-06**, it is considered that it complies with:

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC³

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

¹ The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 89(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.

³ These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

Part 2

Human Medicinal Products	
1 MANUFACTURING OPERATIONS	
1.1	Sterile products
	<i>1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)</i> 1.1.1.2 Lyophilisates Special Requirements 7 Other: hormones(en) 1.1.1.4 Small volume liquids Special Requirements 7 Other: cytotoxics(en)
	<i>1.1.2 Terminally Sterilised (processing operations for the following dosage forms)</i> 1.1.2.2 Semi-solids Special Requirements 7 Other: hormones(en) 1.1.2.3 Small volume liquids Special Requirements 7 Other: hormones(en) 1.1.2.4 Solids and implants Special Requirements 7 Other: hormones(en)
	<i>1.1.3 Batch certification</i>
1.3	Biological medicinal products (list of product types)
	<i>1.3.2 Batch Certification (list of product types)</i> 1.3.2.5 Biotechnology products
1.5	Packaging
	<i>1.5.2 Secondary packaging</i>
1.6	Quality control testing
	<i>1.6.1 Microbiological: sterility</i> <i>1.6.2 Microbiological: non-sterility</i> <i>1.6.3 Chemical/Physical</i> <i>1.6.4 Biological</i>

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS	
2.1	Quality control testing of imported medicinal products
	2.1.1 Microbiological: sterility
	2.1.2 Microbiological: non-sterility
	2.1.3 Chemical/Physical
	2.1.4 Biological
2.2	Batch certification of imported medicinal products
	2.2.1 Sterile products
	2.2.1.1 Aseptically prepared
	2.2.1.2 Terminally sterilised
	2.2.3 Biological medicinal products
	2.2.3.5 Biotechnology products
2.3	Other importation activities
	2.3.1 Site of physical importation
	2.3.2 Importation of intermediate which under goes further processing

Clarifying remarks (for public users)

Manufacture : The site is authorised to the parametric release of the only medicinal products whose marketing authorisation includes this operation. --- Signatory : Mr Said Ioughlissen, deputy head of the pharmaceutical product inspection and counterfeiting fight department --- The ANSM does not issue hard copies of good practice certificates.

2021-02-05

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority of France

Confidential
National Agency For The Safety Of Medicine And
Health Products
Tel : Confidential
Fax : Confidential

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.