



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

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

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

A bas bruits, au cours de ces 20 dernières années, les conditions de fabrication des médicaments consommés en France et en Europe ont considérablement évolué, ouvrant la porte à de nouvelles problématiques génératrices de **risques pour la santé des populations**.

D'une fabrication quasi locale de l'ensemble des ingrédients rentrant dans la composition des médicaments (principes actifs, excipients) ainsi que des médicaments eux-mêmes, avec un petit nombre d'acteurs bien identifiés et connus des autorités de santé, nous sommes passés à une dispersion planétaire et à une dissémination des chaînes de production et de distribution.

L'Académie nationale de Pharmacie a souhaité rassembler l'ensemble des acteurs concernés, afin d'analyser les causes et conséquences de ce phénomène. Ce fut l'objet d'une journée thématique qui s'est déroulée le 20 avril à laquelle ont participé les représentants des autorités nationales et européennes de santé, des experts de l'industrie du médicament, des industriels fournisseurs de matières premières, principes actifs et excipients, des pharmaciens hospitaliers ainsi que des représentants du Ministère de l'Industrie auxquels se sont joints des experts européens et de l'OMS. Des échanges de vue très documentés ont donné lieu à un débat constructif et à des propositions de recommandations.

Les causes : la mondialisation est irréversible, souhaitable, mais en crise !

La mondialisation/globalisation n'est pas un problème à remettre en cause, elle demeurera vecteur de progrès sur le court et le long terme, mais l'ampleur du phénomène pose problème. Les changements ont été plus rapides que la capacité à faire face à ces changements.

Sur ce marché des matières premières pharmaceutiques, notamment des génériques, on assiste dorénavant à la croissance du marché libre et un déclin du marché captif (marché où la fabrication des matières actives et des médicaments est géré par le même opérateur). Sur un marché global équivalent à 76 milliards de dollars, le marché libre représente 45 milliards, le marché captif 31 milliards (chiffres 2009).

L'évolution du coût d'une molécule innovante a été considérable entre la fin des années 70 et les années 2000 (Développer un nouveau médicament représente un investissement d'1 milliard de dollars) alors qu'il existe une pression sur les finances publiques donc sur le financement des systèmes de santé. Ces deux évolutions expliquent la pression sur les coûts de fabrication qui invite à la délocalisation des sites de production en particulier pour les produits génériques.

Ce phénomène de recherche de moindre coût a généré une segmentation des synthèses de matières actives lesquelles étaient conduites autrefois en 3 à 4 étapes tandis qu'aujourd'hui il s'agit souvent d'une vingtaine d'étapes. Progressivement les groupes pharmaceutiques accélèrent l'externalisation d'étapes de synthèse et/ou cèdent des sites de production à des sous-traitants.

Cet éclatement de la chaîne de production de l'industrie pharmaceutique induit un découplage entre le centre de décision de la politique qualité, les autorités d'évaluation, le marché et la zone de production, avec deux risques majeurs pour la santé publique :

- ✓ d'une part, la sécurité de la fourniture de principes actifs peut ne plus être assurée, notamment ne prend pas en compte les risques géopolitiques ni les risques naturels (50 sites de chimie pharmaceutique sont à l'arrêt suite au Tsunami au Japon ; la Chine concentre 40 à 50% de la production des principes actifs génériques du marché européen...).

- ✓ d'autre part, la qualité des produits peut être potentiellement affectée et plus difficile à assurer, par exemple : les sites de synthèse des matières actives chinois ou indiens sont inspectés en moyenne 5 fois moins que les sites européens ;

Autre exemple, la DEQM (Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe) à la suite d'inspections a été amenée à plusieurs reprises à suspendre des certificats de conformité de la Pharmacopée européenne pour défaut de qualité de fabrication.

A noter en outre la variabilité de la qualité de certains sites chinois et indiens, y compris de sites inspectés et agréés par les autorités américaines et européennes.

Les conséquences de la globalisation

La mondialisation, les concentrations industrielles, la diminution du seuil de rentabilité du fait du prix des médicaments génériques, la recherche accrue des profits ou l'acutisation des contraintes réglementaires, notamment environnementales, peuvent induire dans certains cas la réduction drastique des sources d'approvisionnement en matières premières, conjuguée à leur délocalisation ainsi que l'émergence de *matières premières orphelines* abandonnées par l'industrie, car jugées non rentables.

La délocalisation a entraîné de la part des pays importateurs et notamment des autorités d'enregistrement des États-Unis, Europe et Japon, un renforcement des exigences réglementaires pour se protéger de qualités déficientes voire de falsifications, *avec en corollaire une augmentation des coûts* pour les fabricants de principes actifs concernés. Ces derniers étant soumis à une concurrence débridée à l'échelle mondiale peuvent, dans certaines situations, arrêter certaines fabrications pour des raisons de rentabilité insuffisante.

Ce phénomène peut entraîner progressivement des *pénuries* de certaines matières actives pharmaceutiques, qui peuvent être essentielles en termes de santé publique (exemple de la metchloréthamine/Caryolysine® indiquée dans les lymphomes T cutanées, dans le psoriasis et le mycosis fongique).

Les conséquences pour les patients peuvent être importantes. Certaines pénuries laissent les patients sans alternative thérapeutique réelle ou bien au prix d'une dégradation de la qualité des traitements, induisant même des risques majeurs pour les patients en cas de substitution par d'autres médicaments moins actifs ou plus mal tolérés. Cette pénurie touche aussi le champ des produits de diagnostic, par exemple la pénurie récurrente en Technecium99, radioélément majeur dans le diagnostic des cancers, oblige à faire des choix entre les patients pouvant en bénéficier, d'où une perte de chance pour les autres dont les examens seront retardés ou bien à utiliser d'autres radioéléments donnant des images de moindre qualité.

Cette délocalisation force aussi les autorités compétentes concernées à des efforts importants en termes d'inspection sur place mais qui n'en demeurent pas moins limités au regard de la tâche à accomplir.

Les alertes et recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie

Action au niveau national

- définir au niveau politique quels sont les principes actifs indispensables que la France doit avoir à sa disposition (c'est-à-dire ceux dont elle doit maîtriser l'approvisionnement). La même réflexion doit être envisagée pour les excipients,
- prévenir les risques de pénurie des matières premières pharmaceutiques par une forte incitation des décideurs publics et privés à relocaliser au niveau national et européen la production de ces matières premières ; mettre en place une politique d'incitation industrielle (réglementaire, financière et fiscale),
- développer des synergies entre les plans d'action nationaux, européens et internationaux.

Action au niveau des industries

- réclamer aux titulaires d'AMM de prendre leur responsabilité en matière de santé publique en particulier en maîtrisant leurs fournisseurs sur le plan du respect des normes de fabrication ; les titulaires d'AMM ne peuvent s'exonérer de leur propre responsabilité en laissant le soin aux autorités de santé publique d'accepter une moindre qualité pour éviter la pénurie de médicaments essentiels,

- exiger que les industriels présentent lors de l'AMM et de son renouvellement, un plan de gestion du risque de pénurie. Il est en effet possible d'avoir une politique de sources alternatives qui réduisent les risques de se fier seulement à une source hors d'Europe.

Action au niveau européen et mondial face à la mondialisation des échanges

- Mettre en place des réseaux efficaces à tous les niveaux (national, européen, mondial) entre autorités réglementaires mais aussi entre autorités réglementaires et industries afin de sécuriser les circuits de fabrication et de distribution des matières premières servant à la fabrication des médicaments,
- harmoniser les référentiels, les pratiques et exigences, la formation des corps d'inspection pour faciliter mutualisation et reconnaissance mutuelle,
- travailler en parallèle au développement de partenariat avec les autorités chinoises, indiennes et du BRIC en général (soutenir l'action des organisations européennes et de l'OMS) pour en faire de vrais partenaires, ayant la volonté de promouvoir pour leurs populations des standards de qualité équivalents en matière de sécurité d'emploi aux standards occidentaux.