



« Paquet pharmaceutique » et exercice pharmaceutique

Position de l'Ordre national des pharmaciens

Septembre 2023

L'Ordre national des pharmaciens salue les propositions du « paquet pharmaceutique » présentées au printemps 2023, dans leur ensemble et en particulier :

- Le **choix de l'instrument juridique (directive)** qui permet à la France de maintenir son modèle original et réactif de chaîne de responsabilité pharmaceutique, gage de qualité et de sécurité,
- Le **maintien des dispositions conditionnant les responsabilités fondamentales des pharmaciens** responsables du fabricant, de l'exploitant et du distributeur en gros,
- Le **modèle ambitieux de surveillance et de gestion des pénuries**, donnant une place prééminente aux **autorités** nationales et à l'Agence européenne du médicament,
- L'attention portée à la **résistance antimicrobienne** et aux **enjeux environnementaux**.

L'Ordre souhaite néanmoins souligner **neuf points de préoccupation, de vigilance ou d'alerte au regard de l'exercice pharmaceutique**, détaillés ci-après :

1. Exclure tout usage « secondaire » du **système d'authentification des médicaments** ;
2. S'interroger sur le périmètre des **plans de prévention des pénuries** ;
3. Réfléchir aux différentes implications d'une **notice électronique** ;
4. Préserver toutes les **préparations** utiles à l'arsenal thérapeutique ;
5. Adapter les exigences de **prescription** aux différents antimicrobiens ;
6. Clarifier la notion de « **site décentralisé** » de fabrication ou de tests ;
7. Veiller à ce que l'exigence d'expérience pratique de la **personne qualifiée du fabricant** soit proportionnée à l'objectif poursuivi ;
8. Adapter l'**obligation de service public** des distributeurs en gros à leur activité ;
9. Préserver le **triangle noir** comme outil de sensibilisation et de pharmacovigilance.



Points de préoccupation

1. Exclure tout usage « secondaire » du système d'authentification des médicaments (*directive, article 67*)

Comme précisé au considérant 4, la proposition de refonte ne vise pas à modifier les dispositions visant l'encadrement des dispositifs de sécurité prévus pour assurer l'authentification des médicaments qui reste donc inchangé. La vigilance est néanmoins utile face aux velléités qu'ont certains acteurs d'élargir les usages autorisés du système d'authentification des médicaments (EMVS). On pervertirait d'une certaine manière la finalité initiale du système.

L'une des motivations avancées pour un tel usage secondaire est la surveillance des ruptures de médicaments. Pourtant, le système d'authentification ne peut répondre à ce besoin : il ne concerne pas tous les médicaments (les médicaments non soumis à prescription ne sont pas couverts). A contrario, il contient environ 20 % d'identifiants de boîtes multi-pays, enregistrées dans plusieurs bases nationales mais ne correspondant qu'à une boîte ; l'estimation des stocks disponibles sur la base du nombre d'identifiants uniques s'en trouve faussée. Les produits concernés sont uniquement les produits qui sont effectivement mis à disposition sur le marché, sans que le système puisse tracer les demandes de médicaments non satisfaites. Enfin, il ne s'agit pas d'un outil de traçabilité : la base de données qui contient tous les identifiants uniques des médicaments ne permet un état de connaissance qu'au départ (libération du lot) et à l'arrivée (dispensation).

D'autre part, utiliser cette base à d'autres fins que la lutte contre la falsification serait dangereux : risque d'utilisation de données de marché très sensibles à des fins lucratives et non de santé publique.

2. S'interroger sur le périmètre des plans de prévention des pénuries (*règlement, article 117*)

Les pénuries de médicaments constituent un problème majeur et qui va croissant. Elles sont synonymes de grave perte de chance pour les patients et de préoccupation constante pour les pharmaciens tout au long de la chaîne pharmaceutique. L'Ordre des pharmaciens se réjouit que la proposition de règlement inclue des mesures ambitieuses et concrètes pour encadrer la coopération européenne en matière de surveillance et de gestion des ruptures.

Le projet de règlement prévoit que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ait et tienne à jour un plan de prévention des pénuries (PPP) pour tout produit sur le marché (médicaments alternatifs, description de la chaîne, stratégie de contrôle des risques, procédure de détection/notification des interruptions d'approvisionnement, documentation des causes des ruptures et mesures prises...).

Ces exigences inspirées du modèle français vont néanmoins au-delà, couvrant tous les médicaments quand la France n'impose de « plans de gestion des pénuries » (équivalent des PPP) que pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). La généralisation des



PPP pourrait représenter une charge très importante ; il convient d'en tenir compte au bénéfice des patients afin d'éviter de décourager le maintien sur le marché de médicaments nécessaires.

Point de vigilance

3. Réfléchir aux différentes implications d'une notice électronique (directive, article 63)

Aux termes de la proposition de directive, les Etats pourraient choisir le format de la notice obligatoire : uniquement imprimé, uniquement numérique ou les deux. Dans la deuxième hypothèse, le patient doit pouvoir obtenir sur demande et gratuitement une notice imprimée. La Commission a la possibilité de rendre la eNotice obligatoire par actes délégués dans les cinq premières années d'application de la directive.

Sur ce sujet, les points de vue des différents métiers de la pharmacie sont partagés. Pour les pharmaciens de l'industrie, la eNotice représente une plus grande flexibilité en cas de rupture d'approvisionnement, susceptible de favoriser les flux entre pays, ainsi qu'entre ville et hôpital ; elle pourrait accélérer la mise à jour des informations de sécurité. A l'inverse, les représentants européens de l'officine (GPUE) et des pharmaciens hospitaliers (EAHP) voient dans la notice électronique un risque pour l'accès immédiat et égalitaire des patients aux informations essentielles ; l'impression des notices à l'officine semble par ailleurs difficile à mettre en place.

Par ailleurs, il pourrait être envisagé que la lecture, via un marquage 2D, d'un code apposé sur la boîte renvoie aux portails Internet nationaux sur le médicament qui, depuis 2012 et dans chaque Etat de l'UE, mettent à disposition du public les notices de l'ensemble des médicaments commercialisés, conformément à l'article 102 de la directive (en France, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>). Tel est par exemple le mécanisme envisagé dans le cadre de l'expérimentation de la notice électronique, en complément de la notice imprimée, que se propose de lancer l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'Ordre soutient ce projet d'expérimentation, pensé dans une optique de diversification des supports d'information, qui permettra d'évaluer objectivement l'intérêt et l'impact d'une notice électronique.

Points d'alerte au regard de l'exercice pharmaceutique

4. Préserver toutes les préparations utiles à l'arsenal thérapeutique (directive, article premier)

La directive s'appliquerait désormais à tout médicament à usage humain destiné à être mis sur le marché dans l'UE, que sa fabrication implique ou non un processus industriel.



Ce changement compromet l'existence des préparations, en dehors de celles qui sont déjà explicitement exclues du champ d'application (médicaments de thérapie innovante préparés par « exception hospitalière », formules magistrales et formules officinales notamment). Le projet de directive étend simplement la définition des formules magistrales (préparées en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé) à certains « cas dûment justifiés » où ces produits « peuvent être préparés à l'avance par une pharmacie approvisionnant un hôpital, sur la base de l'estimation des prescriptions médicales dans cet hôpital pour les sept jours suivants ».

Afin de préserver l'ensemble de l'arsenal thérapeutique, il convient d'élargir le champ des préparations couvertes par ces exemptions dans la proposition pour y inclure d'autres cas de figure, tels que la réalisation de préparations hospitalières (préparées à l'avance par le service pharmaceutique de l'hôpital lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique correspondante) ou de préparations en cas de rupture d'approvisionnement d'une spécialité pharmaceutique, dans un cadre garantissant la qualité nécessaire.

5. Adapter les exigences de prescription aux différents antimicrobiens *(directive, article 51)*

La proposition de directive propose une définition large des antimicrobiens : « tout médicament ayant une action directe sur les micro-organismes utilisé pour traiter ou prévenir les infections ou maladies infectieuses, y compris les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques ». En parallèle, elle prévoit que l'ensemble de ces médicaments antimicrobiens soient soumis à prescription médicale, afin de mieux maîtriser leur usage et ainsi de limiter la résistance antimicrobienne.

Il nous semblerait préférable d'appliquer cette règle systématique aux seuls antibiotiques systémiques. Compte tenu des difficultés d'accès aux prescripteurs, il est important en effet que les pharmaciens d'officine puissent continuer à délivrer sans ordonnance des antimicrobiens par voie locale : antifongiques tels que les traitements des mycoses, antiviraux tels que des crèmes soignant l'herpès labial, antiseptiques tels que les désinfectants pour les plaies... Par ailleurs et toujours dans l'optique de faciliter l'accès aux soins, le gouvernement français vient d'annoncer que certains antibiotiques pourraient à l'avenir être prescrits, par dérogation, par les pharmaciens (traitement de la cystite et de l'angine). Dans ce contexte, il serait incohérent de soumettre l'ensemble des antimicrobiens à prescription médicale.

6. Clarifier la notion de « site décentralisé » de fabrication ou de tests *(directive, article 148)*

La proposition de directive étend les responsabilités minimales de la personne qualifiée du fabricant aux sites de fabrication ou de tests « décentralisés » dans l'UE. La personne qualifiée supervise ces activités de fabrication ou de test, veille à leur conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication ainsi qu'avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et notifie toute évolution intervenue par rapport à l'enregistrement initial (art. 153).



Si l'article 148 prévoit diverses exigences applicables à un site « décentralisé » (enregistrement du site décentralisé inscrit ensuite dans l'autorisation de fabrication du site central, inspection, etc.), elle ne définit pas ce qu'est un tel site, ni ce qu'est dès lors un site central. Il serait utile que le texte précise le sens et le champ d'application de cette notion de « site décentralisé ». S'agit-il, par exemple, d'un outil de flexibilité pour l'installation de sites concernant des médicaments innovants fabriqués au plus près du patient ? Par ailleurs, il nous semble très utile de créer de la flexibilité mais à condition de préserver les mêmes garanties de sécurité sanitaire. En France par exemple, nombre d'exigences de sécurité sont reliées à la notion d'« établissement pharmaceutique » – c'est-à-dire de site bénéficiant d'une autorisation de fabrication à part entière et non pas d'un simple enregistrement.

7. Veiller à ce que l'exigence d'expérience pratique de la personne qualifiée du fabricant soit proportionnée à l'objectif poursuivi (*directive, annexe III*)

L'actuelle directive exige, d'une façon générale, que la personne qualifiée du fabricant justifie d'une expérience pratique d'au moins deux ans. La durée de l'expérience pratique y est néanmoins limitée à un an lorsque l'intéressé a suivi une formation universitaire d'au moins cinq ans et à six mois en cas de formation universitaire d'au moins six ans.

Ces dispenses disparaissent dans la proposition de refonte de la directive. Or le recrutement de personnes qualifiées se fait essentiellement auprès de titulaires de diplômes validant des études longues. C'est notamment le cas en France où les personnes qualifiées, les « pharmaciens responsables », sont majoritairement titulaires d'un diplôme français de pharmacie validant six ans d'étude. Dans son activité disciplinaire, l'Ordre ne constate pourtant pas de problème lié aux jeunes diplômés personnes qualifiées du fabricant.

Une telle exigence pourrait dès lors décourager les diplômés français de postuler au poste de personne qualifiée, avec des conséquences à mesurer sur le renouvellement des pharmaciens responsables du fabricant en France. Le contexte n'est pas non plus favorable, alors que la démographie du personnel de santé s'essouffle, tandis que le paquet pharmaceutique vise à créer une dynamique de relocalisation de la production sur le sol européen et donc à augmenter les besoins en personnes qualifiées.

La mesure semble ainsi potentiellement disproportionnée, voire contre-productive. Afin d'atténuer ses effets indésirables, nous proposons d'aménager l'exemption en la limitant aux formations universitaires d'au moins six ans et en exigeant des intéressés une expérience pratique d'au moins un an, au lieu de six mois actuellement. En outre, il nous apparaît nécessaire de comptabiliser dans l'expérience pratique tout stage pertinent effectué au-delà de la cinquième année d'étude (en France, il s'agirait du stage professionnalisant de six mois propre à la filière Industrie, lorsqu'il couvre les activités de fabrication pertinentes).



8. Adapter l'obligation de service public des distributeurs en gros à leur activité *(directive, article 166)*

La proposition de la Commission maintient l'obligation d'approvisionnement approprié et continu applicable aux distributeurs en gros, ainsi que la possibilité pour les États d'imposer des obligations de service public supplémentaires.

Elle ajoute que le distributeur en gros est tenu de garantir en permanence l'approvisionnement approprié et continu d'une gamme de médicaments adéquate pour répondre aux besoins d'une zone géographique donnée, et de livrer les approvisionnements demandés dans l'ensemble de cette zone dans un laps de temps raisonnable, à définir dans la législation nationale. Du point de vue français, cette exigence va dans le bon sens et conforte les obligations nationales de service public exigeantes faites aux grossistes-répartiteurs, qui jouent un rôle important dans la disponibilité des produits et la limitation des ruptures.

Néanmoins, la proposition de directive imputerait cette exigence aux « distributeurs en gros » dans leur ensemble et non pas aux seuls grossistes-répartiteurs. Une telle formulation affecterait d'autres acteurs de la distribution qui n'ont pas le même type d'activité : exportateurs, dépositaires, exploitants... Dès lors, il serait nécessaire de préciser que l'obligation nouvellement créée par la directive ne s'applique aux distributeurs en gros que dans la limite de leur responsabilité.

9. Préserver le triangle noir comme outil de sensibilisation et de pharmacovigilance *(directive, annexe IV et règlement, article 179)*

Les propositions de la Commission européenne suppriment l'obligation de signaler par un triangle noir et une mention sur la notice les médicaments soumis à une surveillance particulière : médicaments contenant une substance active autorisée pour la première fois dans l'UE, médicaments biologiques, médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et tout médicament soumis à une obligation d'effectuer des études de sécurité post-autorisation ou à des exigences particulières d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés.

Il nous semblerait utile de préserver le triangle noir, à l'instar de tout ce qui peut contribuer à la sécurité sanitaire pour les patients, qui seront plus attentifs à d'éventuels effets indésirables. En outre, les médicaments concernés sont appelés à devenir plus nombreux du fait de la refonte de la législation pharmaceutique qui prévoit des « bacs à sable réglementaires » pour autoriser plus rapidement des médicaments répondant notamment à des besoins non satisfaits, même lorsque les données sont limitées. Ces médicaments auront une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle et seront soumis à surveillance particulière pour permettre de compléter les informations sur leur sécurité.