

Pour ses 40 ans, l'Ageps affiche les réussites de ses partenariats avec l'industrie

NANTERRE, 25 septembre 2023 (APMnews) - Des représentants de l'Agence générale des équipements et des produits de santé (Ageps) et de laboratoires pharmaceutiques ont mis en avant la "complémentarité" de leurs missions et savoir-faire qui a permis la mise sur le marché de médicaments comme la solution de nutrition parentérale Pediaven* (avec Fresenius Kabi), l'acide cholique Orphacol* (avec CTRS) ou Flucortac* (fludrocortisone, avec HAC Pharma), vendredi lors d'une conférence organisée pour les 40 ans de l'agence.

En plus de ses missions d'évaluation de gestion pharmaceutique des essais cliniques, d'achat et d'approvisionnement des établissements de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) en médicaments et dispositifs médicaux, l'Ageps assure la recherche, le développement, la fabrication et la mise à disposition des patients "des médicaments indispensables pour des besoins hospitaliers non couverts par l'industrie pharmaceutique", rappelle-t-on.

Pour des raisons de quantité des produits à fournir ou de contrainte de distribution, elle peut être amenée à nouer des partenariats avec des entreprises privées afin de porter des préparations hospitalières au statut de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans ces "co-développements", l'industriel exploite l'AMM pour le compte de l'AP-HP et lui verse des redevances. Ces dernières ont représenté 15 millions d'euros en 2022, selon des chiffres partagés par le directeur général de l'AP-HP, Nicolas Revel, présent pour les 40 ans de l'Ageps vendredi.

Pediaven* fait partie des exemples "phares" de ces partenariats public-privé, né de la remontée auprès de l'Ageps d'un "besoin de solution standard pédiatrique de nutrition parentérale", a partagé Sylvie Berthou-Thalab, pharmacienne responsable de Fresenius Kabi France.

Alors que les pharmacies à usage intérieur (PUI) des CHU fabriquaient quotidiennement les mélanges de nutrition parentérale "à la carte" en fonction des prescriptions des médecins néonatalogues et gastroentérologues pour "une poignée de patients", les demandes ont augmenté sous l'impulsion d'autres spécialités comme l'oncologie, l'hématologie ou le périopératoire qui y ont vu un intérêt pour les patients "dont le tube digestif est mis à mal", s'est souvenu Virginie Clomb-Jung, gastroentérologue à l'hôpital Necker-Enfants malades, également présente. Elle a pointé une double problématique à l'époque: "être sûr que les prescriptions étaient totalement adaptées aux patients, et que les PUI puissent suivre".

"Par opposition au sur-mesure, il fallait se tourner vers un 'prêt-à-porter' de haute qualité et de haute sécurité qui puisse être beaucoup plus largement répandu à l'usage des patients hospitalisés", a-t-elle résumé. C'est ce qui a conduit à la signature au début des années 2000 d'un partenariat avec Fresenius Kabi pour amener les produits jusqu'à la mise sur le marché (cf [dépêche du 16/11/2005 à 19:45](#)).

Après une période d'accès sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, Pediaven* a été agréé aux collectivités en 2007 sous six présentations pour nouveau-né et enfant.

Sylvie Berthou-Thalab a mis en avant "la collaboration fondamentale et le partage de compétences" entre expertise médicale et savoir-faire industriel, entre l'Ageps et Fresenius Kabi, qui assure la commercialisation et fabrique le produit en Autriche.

La Pilule d'Or Orphacol*

Un autre exemple de réussite commune entre l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP et l'industrie est le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires Orphacol* (acide cholique, CTRS), détenteur de plusieurs prix Galien et d'une Pilule d'Or de la revue Prescrire (cf [dépêche du 29/01/2015 à 12:00](#)).

Ce médicament orphelin est un "cas très particulier" sur lequel, "pour un industriel, la réponse est évidente, c'est: on n'y vas pas", a expliqué Antoine Ferry, directeur général de CTRS. Il a cité

l'existence de publications "qui empêchent tout brevet" et un principe actif "de grade alimentaire", en plus d'une population très restreinte de patients.

C'est le Pr Emmanuel Jacquemin, chef de service hépato-gastro-entérologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre, qui a commencé à développer de premières gélules d'acide cholique à partir de préparations réalisées par la PUI de l'établissement et a obtenu des "résultats exceptionnels", permettant à des enfants d'éviter une greffe hépatique, a poursuivi Antoine Ferry.

L'Ageps a assuré l'activité de fabrication des deux dosages du médicaments de 2001 à 2008, à partir d'un principe actif produit en Italie, puis en Allemagne. Mais elle s'est retrouvée "un peu coincée" lorsque le seul fournisseur de la matière première est devenu une entreprise située en Nouvelle-Zélande, ce qui n'était "pas simple" pour l'agence en terme de suivi et d'audit, a témoigné Didier Moriau, chef du département de production industrielle de l'Ageps.

D'où le recours à CTRS pour "transformer cette préparation hospitalière en ATU, puis à la reconnaissance de médicament orphelin". Une AMM européenne a finalement été décrochée en 2013 après de nombreux rebondissements liés à des conflits juridiques (cf [dépêche du 19/09/2013 à 10:32](#)).

De sept patients bénéficiaires à l'hôpital Bicêtre à l'origine, le médicament est aujourd'hui administré à 150 patients dans le monde, et a reçu il y a six mois une homologation au Japon, a relayé le dirigeant de CTRS, attribuant cette réussite à Emmanuel Jacquemin, à l'Ageps et aux PUI "qui ont osé".

Reprise et amélioration de la production pour Flucortac*

Pour Flucortac* (fludrocortisone), indiqué notamment dans l'insuffisance corticosurrénale primaire et aujourd'hui exploité par le laboratoire normand HAC Pharma pour l'AP-HP, la problématique a été légèrement différente, a analysé Didier Moriau.

En l'absence de spécialité avec AMM disponible sur le marché français, l'Ageps a produit la fludrocortisone mais "s'est rapidement rendu compte que la molécule étant très sensible, il fallait la fabriquer chez des gens qui ont des installations techniques sophistiquées que nous n'avions pas à Nanterre", a-t-il poursuivi.

S'est alors noué en 2012 le partenariat avec HAC Pharma autour d'un "transfert de technologie et une reprise de la production" des spécialités sur deux sites français des façonniers Europhartec et Macors, a complété le PDG du laboratoire, Philippe Bissay.

Cette phase de transfert a été l'occasion de "nettoyer" et de "consolider" le dossier réglementaire, et de conduire avec l'AP-HP des travaux de recherche, notamment à la demande de certains médecins de l'établissement pour développer une nouvelle indication dans l'hypotension orthostatique. "On espère continuer à développer ce produit en France et à l'étranger", a déclaré le patron d'HAC Pharma.

Ces différents exemples de médicaments co-développés "soulignent la diversité des partenariats" entre l'Ageps et des sociétés pharmaceutiques privées, a relevé Marie-Pierre Berleur, cheffe du département des affaires réglementaires, pharmaceutiques et médicales de l'Ageps.

Aucun des trois médicaments évoqués n'est couvert par un brevet, "ce qui montre qu'il n'y a pas forcément besoin de propriété intellectuelle pour mettre en valeur et développer un savoir-faire". "Ce qui compte, c'est le réel besoin médical au départ, et la réponse qu'on souhaite y apporter", a-t-elle conclu.

rm/eh/APMnews

[RM7S1J9SD]

Pas de "désengagement" de l'Ageps sur la production de médicaments, assure Nicolas Revel

NANTERRE, 25 septembre 2023 (APMnews) - Le choix fait en 2018 d'externaliser les activités de production de l'Agence générale des équipements et des produits de santé (Ageps) n'est "en rien l'amorce d'un désengagement" de l'agence, a affirmé vendredi le directeur général de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), Nicolas Revel, se disant favorable à ce qu'elle joue un rôle de "coordinateur opérationnel" d'un "réseau de production de médicaments souverain".

S'exprimant en ouverture d'un après-midi d'échanges organisé par l'AP-HP à l'occasion des 40 ans de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris, à proximité des ateliers de l'Ageps à Nanterre, le directeur a rappelé que l'établissement public était "depuis 25 ans le seul établissement pharmaceutique hospitalier civil autorisé autour de cette mission de fabrication des médicaments indispensables aux patients et non disponibles auprès de l'industrie pharmaceutique".

Il dispose d'un "livret thérapeutique" d'une quarantaine de références, produites pour moitié par des sous-traitants, et pour moitié sur le site de Nanterre. "Cette double modalité a permis de développer une expertise unique en matière de production de médicaments en propre, comme de fabrication en sous-traitance", a relevé Nicolas Revel, signalant que le "volet sous-traitance" allait être "progressivement renforcé".

Pour rappel, l'AP-HP a annoncé en 2018 une externalisation progressive de ses activités de production et de contrôle qualité (cf [dépêche du 19/09/2018 à 12:00](#)), choix qui a été dénoncé au printemps dernier par la commission d'enquête du Sénat sur les pénuries de médicaments (cf [dépêche du 04/04/2023 à 18:06](#)).

Alors que le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2024 devrait confier à l'Ageps un plus grand rôle dans la production de médicaments en pénurie, la commission sénatoriale a de nouveau appelé à "arrêter le démantèlement des capacités de production de l'agence", dans un communiqué diffusé la semaine dernière.

Le choix de l'externalisation "a pu être interprété comme un désengagement" mais c'est une "erreur de compréhension", a défendu Nicolas Revel vendredi. "Ce n'est pas parce qu'un médicament est produit en sous-traitance qu'il ne reste pas fabriqué et exploité par l'établissement pharmaceutique sous sa propre responsabilité: il n'y a ni transfert de savoir-faire ni transfert de droit de propriété", a-t-il d'abord relevé.

La "bascule" vers la sous-traitance est "le contraire" d'un désengagement, a-t-il enchaîné. Elle "nous ouvre en réalité désormais une plus grande variété de capacité de production, une plus grande diversité de fournisseurs, une meilleure sécurité d'approvisionnement". Aujourd'hui, une "douzaine" de façonniers sont référencés auprès de l'Ageps.

Le directeur général a ajouté qu'après avoir produit des hypnotiques et curares en tension pendant la crise liée au Covid-19, l'agence avait "un positionnement renforcé" net "assumé" sur la production de médicaments en rupture.

Parallèlement à ces fabrications "en propre", l'agence a "développé de longue date" des partenariats industriels, "souvent pour des raisons de capacité de production limitée, mais aussi liées aux contraintes de distribution à l'étranger ou en ville".

Dans ces "co-développements", l'industriel exploite l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le compte de l'AP-HP et lui verse des redevances (15 millions d'euros en 2022). Des exemples historiques de ces partenariats comme la solution de nutrition parentérale Pediaven* (avec Fresenius Kabi), l'acide cholique Orphacol* (avec CTRS) ou Flucortac* (fludrocortisone, avec HAC Pharma), ont été exposés vendredi (cf [dépêche du 25/09/2023 à 13:36](#)).

Réseau des pharmacies hospitalières

Nicolas Revel s'est clairement positionné en faveur de "la mise en place, sous l'égide des pouvoirs publics, d'un réseau de production de médicaments souverain" qui associerait "l'expertise, la diversité, la réactivité" des pharmacies à usage intérieur (PUI) des groupements hospitaliers universitaires (GHU), "les capacités industrielles, l'énorme qualité des façonniers, le statut et l'expertise en matière de transfert industriel et de pilotage de la sous-traitance pharmaceutique de l'établissement public".

Son but serait "d'anticiper au mieux" et sous la supervision des autorités sanitaires, les situations de tensions "en identifiant par avance les acteurs concernés, en constituant les dossiers pharmaceutiques, voire en anticipant l'approvisionnement en matières premières".

"Dans ce réseau, l'établissement public de l'AP-HP se propose de jouer le rôle de coordinateur opérationnel, et pourrait également être sollicité pour mettre à disposition la compétence analytique de son laboratoire" pour qualifier les préparations.

Prenant la parole à la suite du directeur général, le président de la commission médicale d'établissement (CME) de l'AP-HP, Rémi Salomon, est allé dans le même sens. Dans un contexte de multiplication des tensions d'approvisionnement, il a jugé "logique" que la puissance publique joue un rôle plus important dans la production de médicaments, et que l'Ageps dispose en ce sens d'une "mission d'intérêt général à l'échelle nationale en coordination avec l'ensemble des pharmacies hospitalières, des CHU et des autres".

Dans son rapport, la commission d'enquête sénatoriale sur les pénuries a recommandé de s'appuyer de cette façon sur l'Ageps et sur les PUI comme "premier élément d'un pôle public de production, dont la crise a montré l'urgente nécessité", rappelle-t-on (cf [dépêche du 06/07/2023 à 16:56](#)).

Présente dans le public vendredi, la rapporteure de la commission sénatoriale, Laurence Cohen (groupe communiste, républicain et citoyen, Val-de-Marne), a appelé à "donner plus de moyens à l'Ageps". Elle a partagé le "sentiment unanime" de sa commission sur la nécessité de préserver le "savoir-faire extraordinaire" de l'agence et des pharmacies hospitalières, et dénoncé "l'absurdité" des suppressions de postes liées au choix d'externalisation à l'Ageps.

rm/eh/ab/APMnews

[RM7S1J5D5]