Mise en place du guideline excipient dans un établissement pharmaceutique de recherche & développement

Camille Primard

▶ **To cite this version:**

Camille Primard. Mise en place du guideline excipient dans un établissement pharmaceutique de recherche & développement. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01758021

HAL Id: dumas-01758021

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758021v1

Submitted on 4 Apr 2018

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

MISE EN PLACE DU GUIDELINE EXCIPIENT DANS UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Camille PRIMARD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/02/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme GEZE Annabelle (Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie)

Membres :

Mme GROSSET Catherine (Directeur de thèse, Pharmacien, Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie)

M. JAOUEN Olivier (Pharmacien Industriel, Responsable Qualité)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A ma présidente de jury, Madame Annabelle GEZE, Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Grenoble (38).
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame Catherine GROSSET, Responsable du Master CQAQMV et Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Grenoble (38).
Pour accepter de diriger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur Olivier JAOUEN, Pharmacien industriel, Responsable Qualité (06).
Pour vos nombreuses relectures, pour vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux différents acteurs de l'industrie Pharmaceutique :

A ma titulaire de stage de 6ème année, Madame Laurence DELFINO.
Pour m'avoir fait confiance en me positionnant sur plusieurs missions dans le domaine de l'Assurance Qualité et pour m'avoir accompagnée dans l'avancement de mes projets.

A mes titulaires de stage de 4ème année, Madame Florence SEGBEFIA et Marion BLONDEAU.
Pour m'avoir permis de découvrir les métiers de l'industrie pharmaceutique et pour m'avoir parfaitement intégrée aux sujets relatifs au domaine de l'Assurance Qualité.

Mes remerciements s'adressent également :

A ma famille :

A mes parents, Jeannot et Nanou, résidents à « Poisy city ».
Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de mes études.

A mes sœurs, Marie et Elodie, membres de « Jeannot family ».

A mes Grands-Parents.

A tout le reste de ma famille.

A mon chéri et à ma fille :

Meu amor BARBOSA, futur papa.
Pour ton amour et ta patience, pour la joie que tu m'apportes au quotidien et ton optimisme dans la vie : « la vie c'est pas une papaye ». CAMDREY, amor para sempre.

Ma fille, bien lotie dans mon ventre.
Pour la force que tu m'as donnée pour terminer ce travail, pour la joie que tu apportes dans notre couple, je t'attends avec impatience.

A mes amis d'enfance :

A Floriane, Morgane, Delphine, Estelle, Lucile, Florian : Des personnes sur qui on peut compter et même si l'on se voit que rarement ou qu'à travers les réseaux sociaux, les liens sont encore là : RDV au « fidèle berger » dans 30 ans !

A mes amis de faculté :

A Marie, Anaïs, Céline, Mathilde, mes « copines de P1 ». Pour notre amitié qui est plus forte que tout parce qu'on a su se supporter dans les moments plus difficiles pendant l'année concours et que nos soirées restent inoubliables (vive la « chantillothérapie » et les cafés salés !).

A Anne-Bérangère, la DINDE pour faire court ou la fille qui avait le nom le plus long du monde : Anne-Bérangèèèère BELLOOOOOSGUARDOOOOOO (heureusement que tu t'es mariée avec Jagoune). Merci pour ton soutien durant toutes ces années d'études (tss les partiels), mais surtout merci pour ta bonne humeur : on est des fêtardes et on le restera, même mamans !

A Marina, la fille perchée (« Quand est ce que tu te dépercheras ? »)

A Girvinie et Mai-An, membres du groupe « Caffeine Buddies ». Pour le lien qui nous unit, parce que tout le monde ne peut pas dire « J'ai appliqué du gel anticellulite à des rats ».

A Amélie ou « miss Mac Do » et Amandine, les « cancres du fond ». Pour cette demi-année scolaire passée trop vite à vos côtés. We keep in touch !

A « la famille », à tous les étudiants de Pharmacie, toutes promotions et toutes villes confondues. Pour les nombreuses soirées passées ensemble.

A mes rencontres sur Nice (amis, collègues) :

A Alexia et Anaïs, les deux fofolles sans qui la vie sur Nice n'aurait pas été pareille : un peu de sérieux et beaucoup de conneries imposant des rdv « fontaines à eau »!

A Maël, cher ex-collègue de boulot. Pour ton soutien dans la rédaction de ma thèse et ton implication (malgré toi) dans le suivi de ma grossesse. Merci aussi pour la bonne humeur que tu as su apporter dans le bureau en « poussant la chansonnette ». Ciao « Manoje »!

A tous les autres que je n'ai pas cités mais qui occupent une grande place dans ma vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS 2

REMERCIEMENTS 5

TABLE DES MATIERES 8

LISTE DES TABLEAUX & FIGURES 11

LISTE DES ANNEXES 12

ABREVIATIONS OFFICIELLES 12

GLOSSAIRE 13

INTRODUCTION GENERALE 16

I. LES EXCIPIENTS DANS LEUR CONTEXTE 18

I.1 LES EXCIPIENTS : DEFINITIONS ET CATEGORIES DE FONCTION 19

I.2 LE MARCHE DE L'EXCIPIENT 20

I.2.1 Les fabricants d'excipients : un marché partagé & diversifié, au niveau mondial .. 21

I.2.2 Le secteur pharmaceutique, un marché attractif pour les fabricants d'excipients ... 25

I.3 PROBLEMATIQUES DE SANTE PUBLIQUE ASSOCIEES AUX EXCIPIENTS 28

I.3.1 Excipients à effet notoire 29

I.3.2 Excipients et médicaments génériques 30

I.3.3 Excipients et médicaments falsifiés / contrefaits 33

CONCLUSION 38

II. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE 40

II.1 CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT 41

II.1.1 Rappels sur les activités d'un site pharmaceutique de R&D 42

II.1.1.1 Généralités 42

II.1.1.2 Médicament expérimental et éléments administratifs 44

II.1.2 Rappels sur la fabrication industrielle des médicaments 45

II.1.2.1 Généralités 45

II.1.2.2 Spécialité commerciale et éléments administratifs 47

II.2 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DU MEDICAMENT 48

II.2.1 Réglementation européenne et panorama des directives applicables 48

II.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution des médicaments et des substances actives 51

II.2.3 Système qualité 52

II.2.4 Approche de la gestion du risque qualité 54
II.2.5 Réglementation des excipients 55
II.3 STANDARDISATION DES EXIGENCES REGLEMENTAIRES « EXCIPIENTS » : APPROCHE INDUSTRIELLE 59
II.3.1 Guides édités par des associations de professionnels 60
II.3.2 Analyse des guidelines « excipients » par les groupements de professionnels 61
CONCLUSION 66
III. MISE EN APPLICATION DU GUIDELINE EXCIPIENTS DANS UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT 68
III.1 METHODOLOGIE DE MISE EN ŒUVRE 69
III.1.1 S'approprier le texte des lignes directrices du 19 mars 2015 69
III.1.2 Définir le périmètre d'application de ces présentes lignes directrices & se fixer des délais de mise en œuvre 70
III.1.3 Développer une stratégie d'évaluation fabricant / fournisseur 71
III.1.3.1 Création & envoi de questionnaires qualité aux fabricants / fournisseurs 71
III.1.3.2 Gestion des réponses et des relances 72
III.1.3.3 Analyse des questionnaires 72
III.1.4 Créer / adapter un outil d'analyse de risques 73
III.1.4.1 S'appuyer sur la procédure de gestion des risques interne à l'entreprise 74
III.1.4.2 Création de grilles de cotation et évaluation des profils de risques excipient et fabricant / fournisseur 76
III.1.4.3 Evaluation du profil de risque du couple excipient / fabricant – fournisseur : Calcul du risque global et suivi dans le temps de l'analyse de risques 82
III.1.4.4 Mesures d'atténuation du risque 83
III.1.4.5 Maintien de l'outil d'analyse de risques 84
III.1.4.6 Travail multidisciplinaire 85
III.1.5 Faire l'inventaire des documents supports 85
III.2 EXEMPLE D'APPLICATION DE L'EVALUATION DES COUPLES EXCIPIENT / FABRICANT - FOURNISSEUR SELON LA METHODOLOGIE DEVELOPPEE PAR LE LABORATOIRE X 86
III.2.1 Extrait des résultats 86
III.2.1.1 Etat des lieux - retour des questionnaires 86
III.2.1.2 Etat des lieux - analyse de risques 88
III.2.1.3 Exemple pratique : Carbopol 980 NF 91
III.2.2 Actions mises en œuvre 93

III.3 DISCUSSION & DIFFICULTES RENCONTREES A LA MISE EN ŒUVRE DE L'ANALYSE DE RISQUES 94
III.3.1 Retour d'expérience du laboratoire X, fabricant de médicaments en vue d'essais cliniques 94
III.3.2 Retour d'expérience du fournisseur d'excipients Y 95
III.3.2.1 Veille réglementaire et prise de connaissance des lignes directrices du 19 mars 2015 96
III.3.2.2 Communication client 96
III.3.2.3 Mise à jour de la documentation qualité sur la base de référentiels normatifs 97
III.3.2.4 Répondre aux demandes clients 98
CONCLUSION 98
CONCLUSION GENERALE 100
BIBLIOGRAPHIE 102
ANNEXES 106
SERMENT DE GALIEN 117
RESUME 118

LISTE DES TABLEAUX & FIGURES

LISTE DES TABLEAUX		
Tableau I	Fabricants d'excipients et domaines d'application	Page 24
Tableau II	Résumé des différents chapitres des lignes directrices relatives aux « GMP excipients »	Page 58
Tableau III	Analyse des guidelines « excipients » par les groupements de professionnels	Page 65

LISTE DES FIGURES		
Figure n°01	Différents secteurs du commerce d'excipients	Page 21
Figure n°02	Pays consommateurs de médicaments au niveau mondial	Page 25
Figure n°03	Décomposition du coût industriel d'un médicament et part du coût de production	Page 27
Figure n°04	Etat des lieux de la part des médicaments génériques en volume sur le marché pharmaceutique en France, Décembre 2016	Page 32
Figure n°05	Les médicaments falsifiés : un marché à l'échelle mondiale, Mai 2016	Page 35
Figure n°06	Exemple de médicaments falsifiés	Page 36
Figure n°07	Cycle de développement d'un médicament	Page 41
Figure n°08	De la matière première au médicament dans son conditionnement II^R	Page 46
Figure n°09	Les différentes parties du tableau d'analyse de risques du laboratoire X	Page 73
Figure n°10	Détermination de P*S	Page 75
Figure n°11	Conversion de P*S en RPN	Page 75
Figure n°12	Etat des lieux du retour des questionnaires	Page 87
Figure n°13	Etat des lieux de l'analyse de risques	Page 88
Figure n°14	Résultats RPN – juin 2016 - (lignes complètes à 100%)	Page 89
Figure n°15	Résultats RPN – juin 2016 - (lignes complètes à 90%)	Page 89

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives aux « GMP excipients »	Page 106
Annexe B	Exemple de questionnaire qualité	Page 109
Annexe C	Grilles de cotation risque excipient	Page 114
Annexe D	Grilles de cotation risque fabricant / fournisseur	Page 116

ABREVIATIONS OFFICIELLES

AEC	Autorisation d'Essais Cliniques
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANC	Autorité Nationale Compétente
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API	Active Pharmaceutical Ingredient
CE	Comité Ethique
CE	Commission Européenne
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
EEE	Espace Economique Européen
EEN	Excipient à Effet Notoire
EFfCI	European Federation for Cosmetic Ingredients
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
GDP	Good Distribution Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Conference of Harmonisation
IFIS	Institut de Formation des Industries de Santé
IMP	Investigational Medicinal Product

IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council Europe
JO	Journal Officiel
ME	Médicament Expérimental
MPUP	Matière Première à Usage Pharmaceutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P.A	Principe Actif
PE	Pharmacopée Européenne
PQS	Pharmaceutical Quality System
PR	Pharmacien Responsable
PSUR	Perdiodic Safety Update Report
QP	Qualified Person
R&D	Recherche & Développement
RCP	Résumé des Caractéristiques Produits
RPN	Risk Priority Number
SMQ	Système de Management de la Qualité
UE	Union Européenne
UF	Unité de Formulation
UP	Unité de Production

GLOSSAIRE

Analyse de risques	Appréciation du risque associé aux dangers identifiés *(ICH Q9)*
Chaîne d'approvisionnement	Tous les acteurs (fabricants, fournisseurs et intermédiaires) du flux de matières (à partir de l'achat des matières premières jusqu'à la livraison au demandeur).

Commission Européenne	La Commission européenne (CE) est une des institutions de l'Union européenne (UE). C'est un organe indépendant des États, doté de pouvoirs importants : elle représente et défend les intérêts de l'Union dans son ensemble, présente des propositions législatives, veille à la bonne application des politiques et exécute le budget de l'UE.
Directive	Il s'agit d'un acte juridique européen pris par le Conseil de l'Union européenne (avec ou sans le Parlement). Elle lie les États destinataires de la directive quant à l'objectif à atteindre, mais leur laisse le choix des moyens et de la forme pour atteindre cet objectif dans les délais fixés par elle. Les Etats membres doivent donc transposer la directive dans leur droit national. Les Etats membres ont le devoir d'informer la Commission sur les mesures prises pour l'application de la directive. Les directives sont publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).
Excipient	Composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur et son goût. *(Article L. 5138-2 du CSP)*
Fabricant d'excipient	Entreprise ou organisme se livrant à la fabrication des excipients (1er maillon de la chaîne d'approvisionnement).
Fournisseur d'excipient	Acteur intermédiaire de la chaîne d'approvisionnement pouvant effectuer plusieurs opérations sur l'excipient allant de l'activité d'achat / revente jusqu'à une activité de reconditionnement de l'excipient.

Médicament expérimental	Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une Autorisation de Mise sur le Marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée. *(Article L. 5121-1-1 du CSP)*
Médicament falsifié	Il se définit comme tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes : - Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ; - Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son Autorisation de Mise sur le Marché ; - Son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés. *(Directive 2011/62/UE)*

INTRODUCTION GENERALE

La constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1946 indique que : « La possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain ». Cette déclaration illustre l'importance que l'on accorde aujourd'hui à la santé. (1)

L'industrie pharmaceutique est un secteur industriel dynamique qui obéit à des normes de qualité nationales et internationales très strictes visant à promouvoir la recherche et l'innovation tout au long du cycle du médicament et à garantir, sur la notion de rapport de bénéfices / risques, un niveau de sécurité approprié pour le patient et l'environnement. (2)
A noter, l'industrie pharmaceutique est soumise à un cadre réglementaire d'autant plus contraignant depuis la survenue d'évènements sanitaires indésirables graves qui ont fait prendre conscience des risques inhérents aux produits de santé. On peut citer, par exemple, l'affaire du sang contaminé ou plus récemment, l'affaire du Médiator, qui ont été très médiatisées.

Par ailleurs, du fait de la mondialisation des échanges et de la complexification de la chaîne logistique, incluant la fabrication et la distribution des excipients, on constate une émergence croissante des médicaments falsifiés. Face à ce constat, et toujours dans l'objectif de protéger le patient, les autorités de santé tendent à publier de nouvelles exigences. Ces dispositions réglementaires sont adoptées pour avoir une meilleure maîtrise de la chaîne d'approvisionnement et encadrer la qualité des excipients pour, *in fine*, garantir la qualité des médicaments mis sur le marché.
Dans un premier temps, en mai 2011, ces exigences ont été traduites dans une directive relative à la lutte contre les médicaments falsifiés : « Falsified Medicine Directive » (3). Puis, en mars 2015, la publication de lignes directrices est venue compléter cette directive en faisant un focus sur les « GMP excipients » (4). Elles prévoient notamment la mise en place d'un outil d'analyse de risques évaluant chaque couple excipient / fabricant – fournisseur.
D'une logique de contrôle qualité (ayant pour base notamment les méthodes de contrôles définies dans les Pharmacopées), le régulateur est passé à une logique de mise sous « assurance qualité », en introduisant la notion de Bonnes Pratiques de Fabrication adaptées à une évaluation des risques.

L’objectif de ce travail est, dans un premier temps, de définir le rôle des excipients au sein d’un médicament et de décrire le champ contextuel qui a engendré la mise en place d’un cadre réglementaire plus restrictif autour de ces matières premières.

Puis, après avoir rappelé les étapes essentielles du cycle de vie du médicament, nous étudierons l’environnement réglementaire dans lequel s’inscrivent les lignes directrices relatives aux GMP excipients.

Enfin, sera proposée via l’étude d’un cas concret, une méthodologie de mise en place et de maîtrise d’un outil qualité basé sur une approche « risked based » au sein d’un établissement pharmaceutique de Recherche & Développement.

I. LES EXCIPIENTS DANS LEUR CONTEXTE

Les excipients ont plusieurs fonctions et tiennent un rôle essentiel dans les médicaments : d'une part, ils permettent l'obtention de la forme galénique adéquate et d'autre part, ils servent à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

A l'heure actuelle, le marché pharmaceutique ne représente qu'une faible part de l'industrie des matières premières. En effet, les fabricants de matières premières se spécialisent dans le type de produits qu'ils proposent (industrie de l'amidon, des silicones, des polymères, des tensioactifs, etc…) et ne se dédient pas à un domaine particulier. Ils ouvrent leur marché aux secteurs industriels (textile, peinture, …), agro-alimentaires, ou encore cosmétiques, et ce au niveau international. (5)
C'est le cas notamment des « leaders » du marché de l'excipient tels que ASHLAND, BASF, ou encore DOW CHEMICAL.

Toutefois, certains fabricants d'excipients comme SEPPIC considèrent le marché pharmaceutique comme une opportunité de voir grossir leurs ventes et / ou d'être sur un marché à plus forte marge. C'est pourquoi ces derniers s'efforcent de répondre aux attentes des industriels du médicament et des autorités de tutelle. Selon la stratégie adoptée par les industriels de la pharmacie pour alimenter le marché en médicaments, il convient de répondre à un besoin d'approvisionnement en excipients innovants ou à faible coût, tout en conservant un niveau de qualité adapté au niveau d'exigence croissant des autorités de santé.

Seulement, les excipients sont au cœur de plusieurs problématiques de santé publique. C'est le cas par exemple du Lévothyrox® qui a fait l'objet des actualités sanitaires de la rentrée 2017, suite à une modification de sa composition en excipients.
Incontestablement, les excipients sont souvent mal considérés par les patients qui manifestent une certaine appréhension à leur égard, relative à l'apparition d'effets notoires. Cette méfiance est d'autant plus marquée depuis l'émergence des médicaments génériques du fait de l'amalgame injustifié entre médicament générique et apparition d'effets indésirables, ce qui expliquerait, en partie, le fait que le marché du médicament générique plafonne depuis plusieurs années.

Enfin, la mondialisation est à l'origine d'un malheureux constat : l'émergence des médicaments falsifiés, principalement due à une perte de traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des excipients. Ce fléau est à l'origine d'accidents de santé publique mettant alors en alerte le régulateur européen. Ainsi, la Commission Européenne (CE) a réagi en émettant de nouvelles directives pour sécuriser la qualité de ces excipients au travers de leur chaîne logistique.

I.1 LES EXCIPIENTS : DEFINITIONS ET CATEGORIES DE FONCTION

Si l'on rappelle la définition d'un médicament telle que proposée par le Code de la Santé Publique (CSP), on s'aperçoit que ce dernier est présenté comme une « composition ».

> **Médicament** : « 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 ». *(Article L. 5111-1 du CSP)*

En effet, dans la formule d'un médicament, on retrouve :

- A minima une espèce chimique généralement présente en faibles proportions, ayant des propriétés thérapeutiques : le **principe actif** (P.A).
- Et d'autres substances présentes en plus grosses proportions jouant, entre autres, le rôle d'agents de consistance ou « diluants » pour obtenir la forme galénique souhaitée (sirop, comprimé, comprimé effervescent, gélule, solution injectable, suspension buvable, granules, spray, suppositoire, pommade, …) : les **excipients**.

Il est essentiel, pour aborder le sujet de cet ouvrage, de définir ce qu'est un excipient.
Si l'on s'attache à la définition de l'excipient issue du Code de la Santé Publique, il s'agit :

> **Excipient** : « Composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur, son goût. » *(Article L. 5138-2 du CSP)*

Au final, on retient qu'au sein d'un médicament les excipients jouent un rôle essentiel :

- Ils aident à la mise en forme pharmaceutique et facilitent l'administration ;
- Ils permettent la stabilité, la conservation ;
- Ils donnent au médicament des caractéristiques organoleptiques essentielles à une bonne observance par le patient (cela est rendu possible par les diverses fonctions dont ils peuvent bénéficier : diluant, délitant, liant, lubrifiant, mouillant, absorbant, filmogène, adjuvant, stabilisant, épaississant, émulsifiant, antioxydant, conservateur anti-microbien, colorant, aromatisant, etc.) ;
- Ils peuvent participer au lieu de mise à disposition du P.A dans l'organisme.

> A titre d'exemple, les formes galéniques solides à libération différée mettent en œuvre des polymères gastro-résistants (6) :
> L'acétophtalate de cellulose est un polymère cellulosique, insoluble en milieu acide, et donc dans l'estomac (pH entre 1.5 et 3). Le film polymère qu'il forme en surface du support solide contenant le P.A est détruit en milieu légèrement alcalin, et donc dans l'intestin (pH ≈ 5,5). La destruction du film polymère permet la libération du P.A à partir du support solide.

A l'heure actuelle, de nombreuses références d'excipients, classées par catégories de fonction ou d'origine, sont disponibles (7). Par origine, on distingue deux catégories d'excipients : ceux d'origine organique (≈ 90%) et ceux d'origine minérale (≈10%). Au sein de ces deux grands groupes, les excipients sont divisés en fonction de la classe chimique à laquelle ils appartiennent.

I.2 LE MARCHE DE L'EXCIPIENT

Le secteur pharmaceutique ne représente qu'une faible part du marché des matières premières mais reste un marché attrayant pour les fabricants de matières premières. En effet, ceux-ci y voient un intérêt économique face aux besoins des industriels du médicament qui cherchent à se démarquer via l'innovation ou en proposant des produits à prix concurrentiels pour une population très consommatrice de médicaments.

I.2.1 LES FABRICANTS D'EXCIPIENTS : UN MARCHE PARTAGE & DIVERSIFIE, AU NIVEAU MONDIAL

Les fabricants d'excipients ne consacrent pas exclusivement leur activité au marché pharmaceutique *(voir figure n°01 « Différents secteurs du commerce de matières premières »).* En effet, la production de matières premières à destination du marché pharmaceutique représente généralement moins de 5% de leur activité – la plus grande part de leur activité étant dédiée aux marchés de l'industrie (textile, peinture, …), de l'agro-alimentaire et du cosmétique. (5)

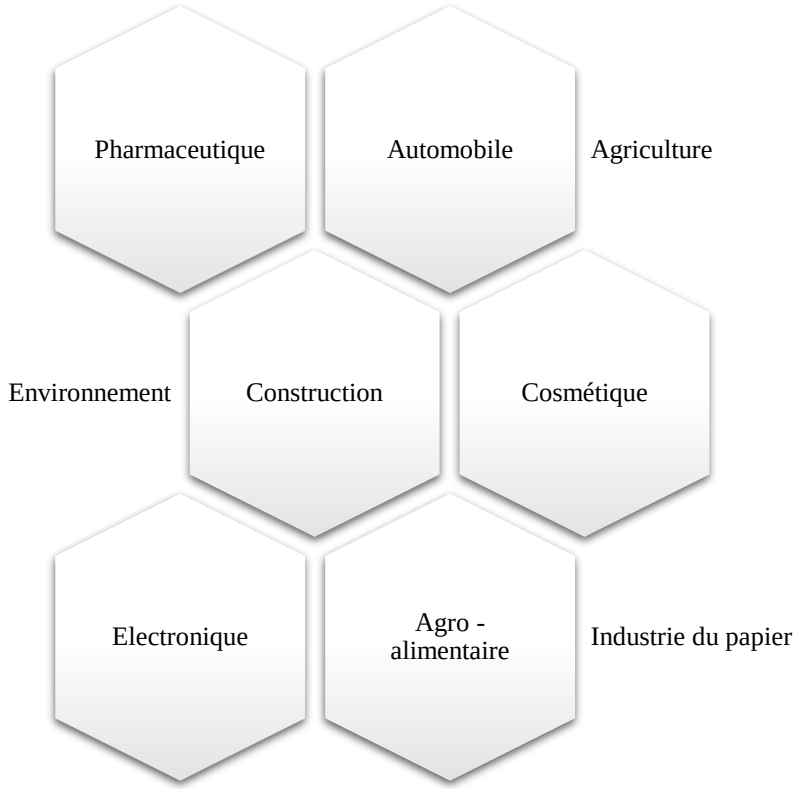

Figure n°01 : Différents secteurs du commerce de matières premières

De plus, du fait de la grande hétérogénéité des excipients (sucres, dérivés d'amidon, …), l'offre est partagée entre des fabricants internationaux ou locaux.

En résumé, le marché des excipients est segmenté par (8) :

- Classe d'excipients (excipients organiques, inorganiques, …)
- Fonction des excipients (liants, désagrégants, agents aromatisants, …)
- Zone géographique (les Amériques, l'Europe, l'Asie-Pacifique)

Certains fournisseurs comme ADM, ASHLAND, BASF, EVONIK industries et DOW CHEMICAL sont des leaders de ce marché présents au niveau mondial. Toutefois, plusieurs fabricants d'excipients sont présents sur le territoire à une échelle moindre (comme GATTEFOSSE, ROQUETTE ou SEPPIC par exemple) mais bénéficient de parts importantes de ce marché des excipients *(voir tableau I « Fabricants d'excipients et domaines d'application »).*

Pour se différencier et gagner des parts de marché, les fabricants doivent jouer sur l'innovation, le prix et la qualité de leurs excipients.

Fournisseurs d'excipients	Implantation géographique	Secteurs d'activités
ADM	- 250 sites fabricants ; - 38 centres de R&D ; répartis dans plus de 160 pays sur plusieurs continents : Afrique, Amériques, Asie, Australie, Europe	Agro-alimentaire, énergies (fuel), construction, industrie du papier, cosmétique, pharmacie, …
ASHLAND	Amériques, Asie Pacifique, Europe	Agro-alimentaire, énergie, électronique et électricité, construction, automobile et transport, industrie du papier, plastique et caoutchouc, textile, cosmétique, pharmacie, …
BASF	Plus de 80 sites répartis sur le continent américain, en Europe, en Asie pacifique et en Afrique	Agro-alimentaire, énergie, électronique et électricité, construction, automobile et transport, industrie du papier, plastique et caoutchouc, textile, bois et ameublement, revêtements, emballage et impression, cosmétique, pharmacie, …
EVONIK INDUSTRIES	- 25 sites fabricants ; - 35 centres de R&D ; Marché ouvert à plus de 100 pays répartis dans le monde : Afrique, Amériques, Asie, Australie, Europe	Agro-alimentaire, boissons, électronique et télécommunication, construction, automobile, colles et adhésifs, revêtements, environnement et utilités, cosmétique, pharmacie, …

Fournisseurs d'excipients	Implantation géographique	Secteurs d'activités
DOW CHEMICAL	201 sites fabricants répartis dans 35 pays, au niveau mondial : Afrique, Amériques, Asie pacifique, Europe, Inde, Moyen-Orient Marché ouvert à plus de 180 pays	Agriculture, électronique, énergies, traitement de l'eau, construction et infrastructure, automobile, revêtements, packaging, cosmétique, pharmacie, …
GATTEFOSSÉ	Plus de 60 sites fabricants, 12 filiales et 4 sites de R&D répartis sur le continent américain, en Europe, en Asie pacifique et en Afrique	Cosmétique, pharmacie
ROQUETTE	20 sites fabricants répartis en Amérique du Nord, en Asie et en Europe Marché ouvert à plus de 100 pays	Industrie du papier, plastique, adhésifs, traitement de l'eau, nutrition et santé, chimie verte
SEPPIC	4 sites fabricants répartis en Europe et en Asie	Matériaux de performance (adhésifs et encres, produits ménagers, industrie pétrolière et gazière, …), compléments alimentaires, cosmétique, pharmacie

Tableau I : Fabricants d'excipients et domaines d'application

I.2.2 LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE, UN MARCHE ATTRACTIF POUR LES FABRICANTS D'EXCIPIENTS

Si l'on s'attache à la consommation des médicaments dans le monde *(voir figure n°02 « Pays consommateurs de médicaments au niveau mondial »)*, en hausse de 3% par rapport à l'année précédente, on peut faire le constat suivant pour l'année 2016 où le marché est évalué à 882 milliards d'euros de chiffre d'affaires (9) :

- Les Américains du Nord (Etats-Unis, Canada) sont les plus grands consommateurs de médicaments avec 49,4% de part de marché ;
- Les Européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) suivent loin derrière avec 20,5% du marché mondial des médicaments ;
- Le Japon et les pays émergents, comme le Brésil et la Chine occupent le reste du marché.

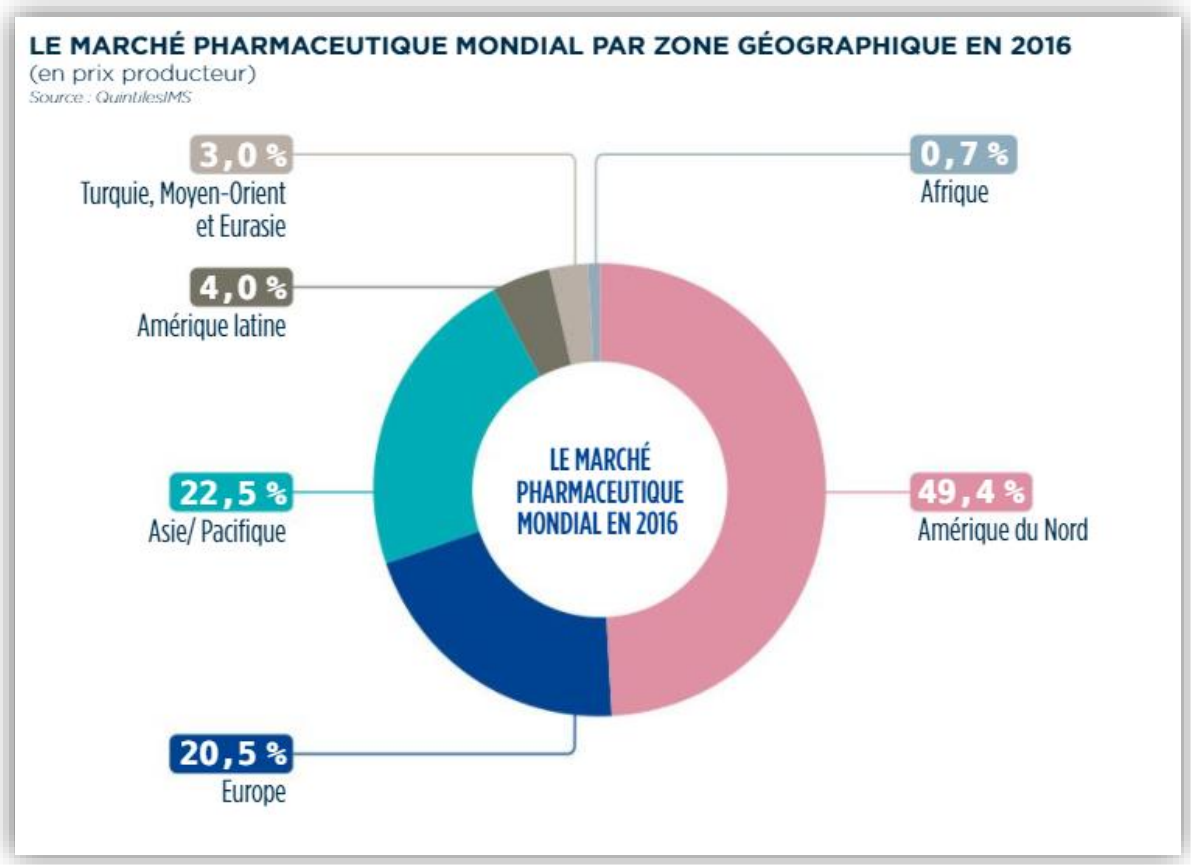

Figure n°02 : Pays consommateurs de médicaments au niveau mondial (9)

Cette augmentation du marché pharmaceutique « en valeur » s'accompagne d'une augmentation de la consommation « en volume » des médicaments avec le vieillissement des populations et l'évolution des modes de vie. Cette tendance pousse les industriels du secteur pharmaceutique à développer de nouvelles formules médicamenteuses avec des besoins en

matières premières toujours plus importants plaçant au centre des intérêts les fabricants et / ou fournisseurs d'excipients.

Fabricant d'excipients : Entreprise ou organisme se livrant à la fabrication des excipients (1er maillon de la chaîne d'approvisionnement).

Fournisseur d'excipients : Acteur intermédiaire de la chaîne d'approvisionnement pouvant effectuer plusieurs opérations sur l'excipient allant de l'activité d'achat / revente jusqu'à une activité de reconditionnement de l'excipient.

Bien que la majorité des fabricants / fournisseurs d'excipients ne soient pas uniquement spécialisés dans le secteur pharmaceutique, ce domaine d'activité reste attrayant pour répondre aux besoins du marché et intéressant économiquement parlant. En 2015, le marché mondial des excipients pharmaceutiques est évalué à 6,3 milliards de dollars par le cabinet BCC Research. Il devrait enregistrer une croissance moyenne de 1,9% par an sur les cinq prochaines années pour atteindre 6,9 milliards de dollars à l'horizon 2020. (10)

Parmi les fabricants de matières premières qui s'intéressent au marché de l'excipient pharmaceutique, on rencontre majoritairement des industriels qui consacrent la majorité de leur production à d'autres secteurs que la pharmacie. C'est le cas par exemple de TEREOS, acteur de l'agroalimentaire, qui a réservé quatre de ses sites de production (sur une cinquantaine de sites au total) pour une mise en conformité avec la règlementation sur les Matières Premières à Usage Pharmaceutique dites MPUP. Il joue ainsi un rôle clef dans la production des sucres, comme le saccharose, excipient fréquemment retrouvé dans la composition des médicaments liquides ou solides.

Au contraire, d'autres acteurs du marché de l'excipient pharmaceutique réservent exclusivement leur activité au domaine de la pharmacie. C'est le cas, par exemple, du groupe industriel MEGGLE qui est un fabricant leader du lactose pharmaceutique au niveau mondial. Il propose des produits qui couvrent toutes les formes pharmaceutiques solides et qui permettent l'obtention de comprimés, de capsules, de poudres pour sachets ou inhalateurs. (11)

Les fabricants d'excipients développant un système de la qualité en accord avec les spécifications du domaine pharmaceutique peuvent gagner en notoriété et être choisis de

manière privilégiée par les fabricants de médicaments en adoptant l'une des deux stratégies suivantes :

1. Soit proposer un panel d'excipients à moindre coût pour permettre aux industriels pharmaceutiques, et notamment aux fabricants de génériques, de gagner en rentabilité ;
2. Soit proposer des excipients innovants, avec une valeur ajoutée, pour permettre aux titulaires de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de médicaments de formuler des médicaments qui répondent aux besoins du marché, en jouant notamment sur la forme galénique et ainsi se différencier au niveau commercial.

1. Si l'on s'intéresse à la décomposition du prix de revient de la fabrication d'un médicament pour un industriel, on peut faire le constat suivant *(voir figure n°03 « Décomposition du coût industriel d'un médicament et part du coût de production »)* (12) :

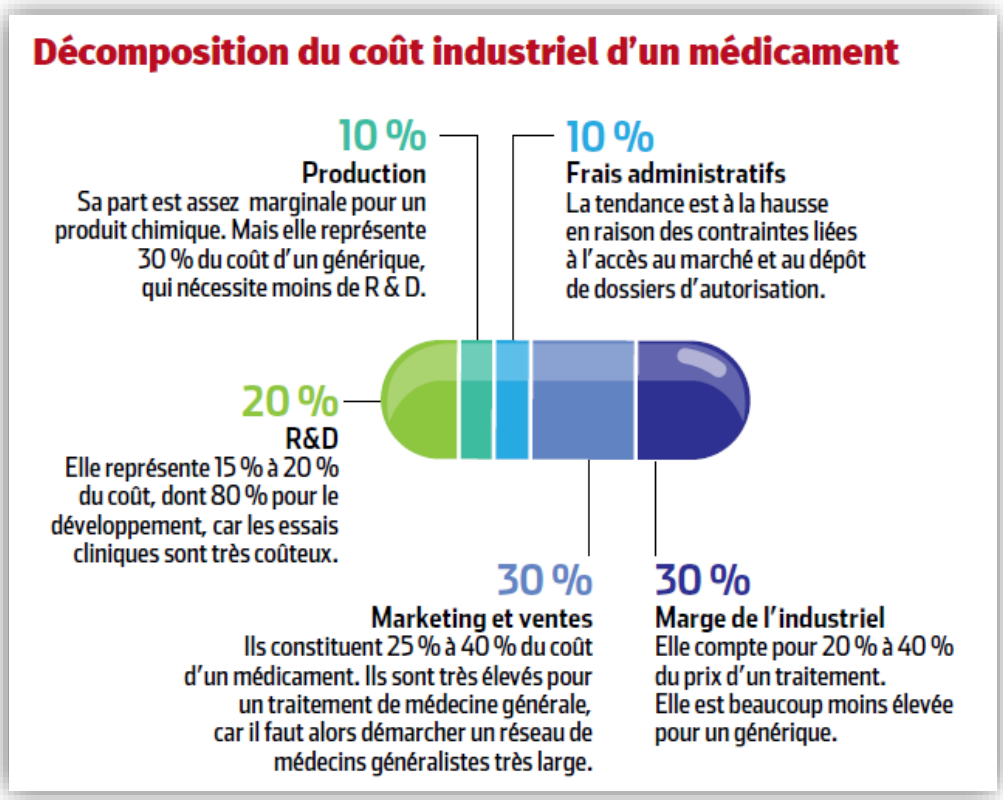

Figure n°03 : Décomposition du coût industriel d'un médicament et part du coût de production

De manière générale, on s'aperçoit que la part du coût des matières premières relative au coût industriel d'un médicament est assez faible puisqu'elle rentre dans la part du coût de production (ce coût englobant la main d'œuvre, les frais généraux des sites industriels, les

équipements et installations…). Pour un médicament princeps, ce coût de production est de l'ordre de 10%, et on peut estimer que ce n'est donc pas uniquement le prix des excipients qui va orienter le choix des industriels pour la sélection des fournisseurs d'excipients mais aussi la valeur ajoutée des matières premières (l'innovation permettant une différenciation commerciale). En revanche, en cas de développement d'un médicament générique où la part du coût de production est poussée à 30% du fait de l'exclusion d'une partie des activités de R&D, le choix de matières premières à moindre coût est nécessairement envisagé.

2. Du fait de l'émergence de nouvelles entités chimiques ou biotechnologiques actives, les besoins de l'industrie pharmaceutique en excipients innovants sont immenses.

   Excipient innovant ou « Novel excipient » : Nouvelle entité chimique ou entité bien établie utilisée pour la première fois dans un produit médicamenteux ou par une nouvelle voie d'administration. (13)

   Pour répondre à la demande du marché, les fabricants d'excipients doivent s'attacher à la problématique suivante : faciliter la formulation des médicaments. Par exemple, une des innovations de TEREOS est la mise au point de sucres atomisés permettant ainsi d'utiliser le saccharose en compression directe.

   Aussi, des excipients « tout-en-un », combinant plusieurs fonctions permettraient de faciliter le travail du formulateur. Par exemple, ROQUETTE a développé le Pearlitol® Flash qui associe mannitol et amidon pour obtenir un excipient à délitement rapide pour la formulation de comprimés orodispersibles. (11)

   De ce fait, les fournisseurs d'excipients ont de nombreuses pistes d'innovation pour gagner le secteur de l'industrie pharmaceutique. La problématique réside dans le fait que les coûts de développement sont élevés et les exigences règlementaires associées sont contraignantes (par exemple, la section 3.2.P.4.6 réservée aux « novel excipients » dans un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché est plus détaillée), limitant ainsi le nombre d'excipients innovants. (13)

I.3 PROBLEMATIQUES DE SANTE PUBLIQUE ASSOCIEES AUX EXCIPIENTS

Les excipients pharmaceutiques sont au centre de diverses problématiques de santé publique. En effet, du fait de leurs propriétés physico-chimiques, certains excipients peuvent nuire au patient en générant des effets indésirables.

Aussi, par retour d'expérience, certains patients voire même certains médecins remettent en cause l'efficacité des médicaments génériques, pointant du doigt le changement de formule en excipients par rapport au médicament princeps.

Par ailleurs, plusieurs classes de médicaments font l'objet de marchés frauduleux ce qui laisse à penser que les matières premières (excipients et P.A) utilisées pour leur fabrication sont de qualité inadaptée pour une application au domaine pharmaceutique mettant, *in fine*, en péril la santé des populations.

I.3.1 EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE

Chez certains patients, la prise de certaines spécialités médicamenteuses entraîne des échecs thérapeutiques ou des effets secondaires directement imputables aux excipients à effet notoire (EEN).

> **Excipient à effet notoire** : Tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories particulières de patients. *(Article R. 5121-1 8° du CSP)*

Les excipients à effet notoire peuvent, par exemple, être à l'origine de troubles digestifs (lactose, galactose, fructose, glucose, glycérol, …) ou de réactions allergiques (lactose, galactose, fructose, glucose, glycérol, …). De ce fait, des précautions d'emploi sont à envisager dans plusieurs cas de figures pour certains patients :

- Dans certaines pathologies : intolérance au fructose : fructose, maltitol, saccharose, sorbitol / galactosémie : galactose, lactose / phénylcétonurie : aspartam, phénylalanine… ;
- En cas d'hypersensibilité à l'excipient : baume du Pérou, huile d'arachide, chlorure de benzalkonium etc., ou d'intolérance ;
- En cas de régime alimentaire particulier : sodium, potassium ;
- En cas de grossesse ou de sevrage alcoolique : alcool.

De ce fait, les industriels ont l'obligation de faire figurer sur le conditionnement des médicaments les excipients pouvant générer des effets indésirables pour en avertir les patients *(article 54 de la directive 2001/83/CE).*

Nous verrons également dans la partie I.3.2 « Excipients et médicaments génériques » que le législateur a par ailleurs prévu des règles en termes de substitution des médicaments princeps par les médicaments génériques, qui prennent en compte la présence d'excipients à effet notoire.

A noter, tous les excipients à effet notoire et leurs effets associés sur l'organisme sont recensés dans la « Liste des Excipients à Effet Notoire ». La liste comprend la dénomination, la voie d'administration, la dose seuil, et les informations qui figurent dans la notice destinée aux patients, notamment la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue ainsi que les éventuelles précautions d'emploi du médicament liées à la présence de ces excipients. Ce listing concerne une cinquantaine d'EEN et constitue une annexe au Guideline Européen de 2003 « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use ». Il est disponible sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et a été mis à jour en octobre 2017 par la Commission Européenne (CE). (14)

I.3.2 EXCIPIENTS ET MEDICAMENTS GENERIQUES

Une fois que la date d'expiration du brevet d'un médicament est dépassée, celui – ci tombe dans le domaine public et tout laboratoire pharmaceutique peut produire sous une autre forme le médicament original dit « princeps » : on parle de médicament générique.

Médicament générique : « Spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, […] ». *(Article L. 5121-1 du CSP)*

Finalement, la principale différence entre le médicament d'origine et le médicament générique est la composition en excipients.

Les spécialités génériques qui ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché sont référencées dans le « répertoire des groupes génériques », réactualisé tous les 6 mois. Publié par l'ANSM, il regroupait en 2016 environ 1000 spécialités de référence et 7000 spécialités génériques, soit l'équivalent de 1099 millions de boîtes. (15) (16)

Le répertoire des groupes génériques : Tableau d'équivalence qui permet de connaître les spécialités génériques associées à une spécialité princeps (le paracétamol, par exemple, n'est pas inscrit au répertoire, même s'il existe des copies portant son nom en Dénomination Commune Internationale).

Malgré le potentiel du marché des génériques, avec le fort taux d'expiration de brevets de médicaments protégés, force est de constater que la croissance de ce marché tend à plafonner ces dernières années avec une croissance annuelle de l'ordre de 1,5% en volume. (17)

Pour autant, une véritable course au développement du médicament générique est initiée par les industriels, soutenus par la Sécurité Sociale qui voit là un avantage économique en terme de couverture des frais de santé : d'une part, près de 80% des médicaments génériques sont des spécialités remboursables et d'autre part, les génériques sont en moyenne 30% moins chers versus le médicament de référence. (18)

Si les excipients jouent un rôle essentiel dans la fabrication des médicaments, leur choix dans la formulation d'un médicament générique est primordial pour préserver l'efficacité, la sécurité et la stabilité des principes actifs afin que l'action thérapeutique soit apportée au patient, au même titre que la spécialité de référence. Ainsi, pour dynamiser le marché, les laboratoires fabricants de médicaments génériques effectuent un vrai travail de recherche autour des excipients pharmaceutiques pour :

- Apporter une valeur ajoutée - tout en préservant la bioéquivalence - par rapport au médicament d'origine. Par exemple, proposer des produits de qualité à moindre coût ;
- Améliorer l'observance des patients. Par exemple, goût fraise au lieu de banane (intérêt sujet-dépendant selon les préférences organoleptiques), comprimé moins gros (intérêt pour les personnes ayant du mal à déglutir), absence d'excipient à effet notoire (intérêt pour les personnes intolérantes à certains excipients), … (19)

Toutefois, pour la France, ce marché pourrait encore gagner du terrain pour atteindre les tailles de marché des autres pays européens. En effet, en 2016 les génériques ne représentent qu'un peu plus de 30% du volume de vente des médicaments en France contre 60 à 80% en Europe *(voir figure n°04 « Etat des lieux de la part des médicaments génériques en volume sur le marché pharmaceutique en France, Décembre 2016 »).* (20)

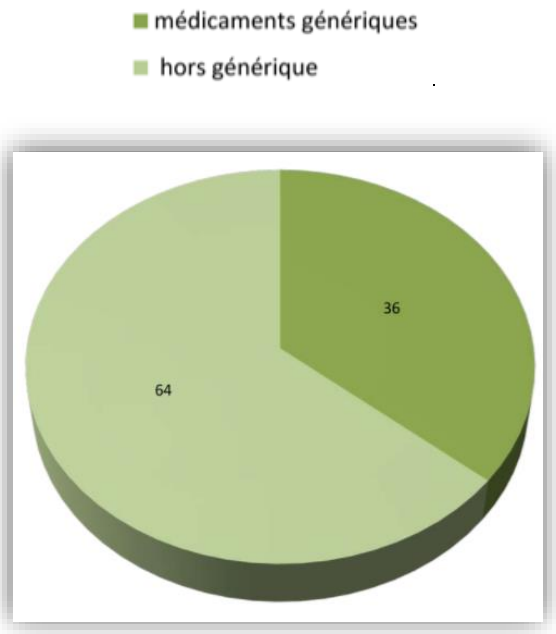

Figure n°04 : Etat des lieux de la part des médicaments génériques en volume sur le marché pharmaceutique en France, Décembre 2016

Par ailleurs, une enquête téléphonique, menée par l'Institut BVA en Février 2016, a montré que près de 8 Français sur 10 (78 %) utilisent des médicaments génériques lorsqu'ils sont malades, traduisant - à priori - un niveau de confiance élevé associé à ces spécialités. (18)

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que (19) :

- Depuis 2011, les médecins ont des objectifs de prescriptions dans le répertoire des médicaments génériques ;
- Depuis 2012, les pharmaciens officinaux ont une obligation de substitution des médicaments de référence par les médicaments génériques ;
- Depuis 2015, la prescription par les médecins (en ville et à l'hôpital) en Dénomination Commune Internationale est rendue obligatoire (*articles L. 5121-1-2 et R. 5125-5-5 du CSP*). Cette mesure a pour objectif de faciliter la substitution en privilégiant le choix de la molécule (et donc du mécanisme d'action) à la marque du produit.

En réalité, plusieurs patients victimes de « mauvaises expériences » remettent en cause l'efficacité et / ou la sécurité de ces spécialités, associant - à tort - les excipients à effet notoire aux médicaments génériques, ce qui constitue une problématique de santé publique.

Alors que l'assurance maladie s'efforce de lancer des campagnes de promotion des génériques, cette croyance est renforcée par les médias à chaque évènement sanitaire en lien avec les médicaments génériques.

Pourtant, des mesures réglementaires, complémentaires des mesures adoptées pour les excipients à effet notoire *(voir § I.3.1 « Excipients à effet notoire »),* permettent de sécuriser l'utilisation des médicaments génériques et de prévenir l'apparition d'effets indésirables liés à ces spécialités. Par exemple, des recommandations pour la substitution de spécialités princeps par des spécialités génériques ont été émises par l'autorité de santé nationale (ANSM). (15)

Règles de substitution :

- La spécialité dispensée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite : le droit de substitution peut s'exercer entre la spécialité de référence et la spécialité générique ou entre deux spécialités génériques ;

  Substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire : Il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire ;

  Substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire : Il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire ;
- Le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « non substituable » sur l'ordonnance ;
- La substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance Maladie.

I.3.3 EXCIPIENTS ET MEDICAMENTS FALSIFIES / CONTREFAITS

On distingue le médicament falsifié du médicament contrefait. Mais, par abus de langage, on préfère le terme « médicament falsifié » qui met l'accent sur les risques d'atteinte à la santé publique au terme « médicament contrefait » qui a une connotation plus juridique, insistant sur la notion d'atteinte aux droits de propriété intellectuelle et industrielle.

Médicament contrefait (21) : Selon l'OMS, il s'agit d'un médicament (spécialité princeps ou générique) qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et / ou sa source véritable. Il peut s'agir d'un produit :

- Qui ne contient pas les bons excipients et / ou contient des substances non autorisées qui peuvent même se révéler toxiques ;
- Qui ne contient pas le principe actif et / ou dont le principe actif est en quantité insuffisante, n'apportant pas l'activité thérapeutique souhaitée ;
- Dont le conditionnement a été falsifié.

Médicament falsifié (22) : Il se définit comme « Tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son Autorisation de Mise sur le Marché ;
- Son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ». *(Directive 2011/62/UE)*

La production et la vente de médicaments falsifiés sont un réel problème de santé publique puisqu'ils constituent un commerce illégal estimé à plus de 10% du marché mondial (chiffres OMS – 2011). (23)

Ce marché parallèle concerne toutes les classes de médicaments (antalgiques, antibiotiques, anticancéreux, antipaludéens, vaccins, contraceptifs, …) et touche l'ensemble du territoire mondial : l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est, l'Amérique latine *(voir figure n°05 « Les médicaments falsifiés : un marché à l'échelle mondiale, Mai 2016 »).* (24)

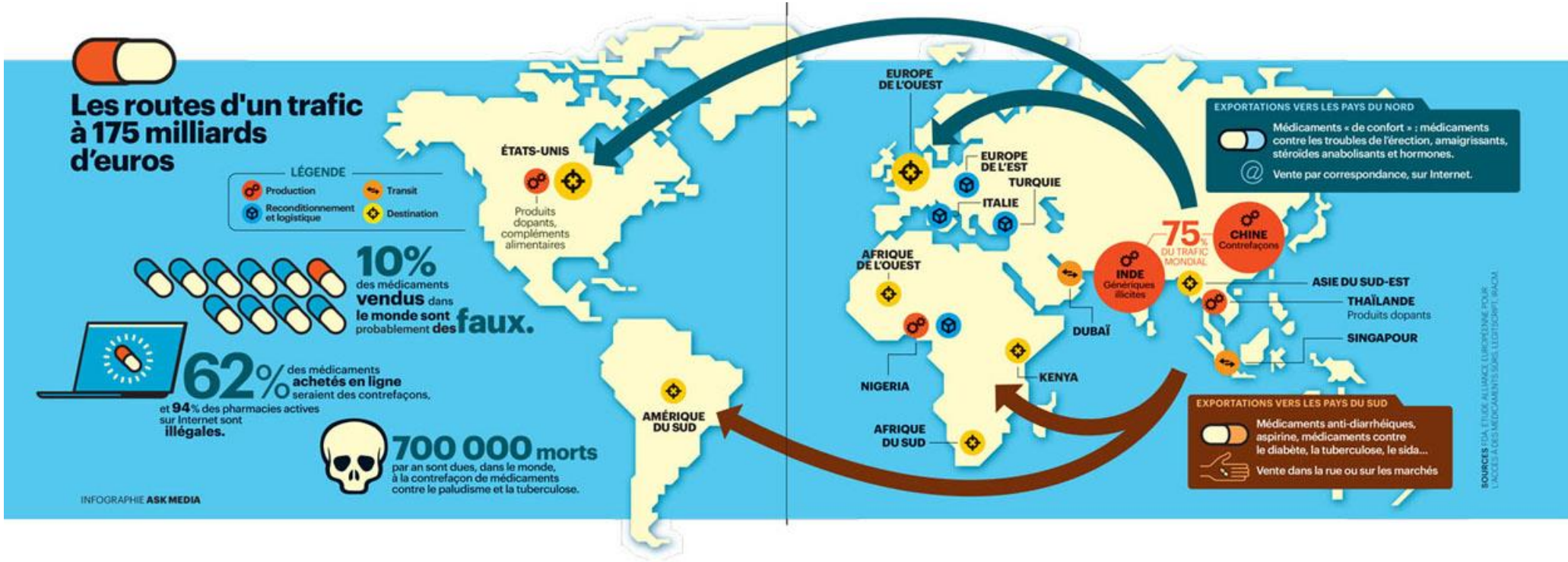

Figure n°05 : Les médicaments falsifiés : un marché à l'échelle mondiale, Mai 2016

Par ailleurs, une culture de l'autodiagnostic et de l'automédication a favorisé l'émergence de milliers de sites internet non réglementés proposant un large choix de produits de santé. De plus, l'hyper-connectivité à internet des ménages, à la recherche de produits de santé à faibles coûts (produits à visée amaigrissante, produits du dysfonctionnement érectile, produits anticancéreux) ou en ruptures de stocks sur le territoire national, a facilité la croissance exponentielle de ce marché de faux médicaments à l'échelle mondiale avec des produits provenant principalement d'Inde ou de Chine *(voir figure ci-dessus)* : un produit sur deux est une contrefaçon sur le net. (25) (26)

Si l'on s'en tient aux faits, on constate que les médicaments falsifiés sont, par nature, difficiles à détecter :

- D'un point de vue mise en forme pharmaceutique et packaging, ils sont quasi identiques au produit original *(voir figure n°06 « Exemple de médicaments falsifiés »)* (27) ;
- D'un point de vue efficacité, ils peuvent ne pas générer d'effets indésirables bien qu'ils n'apportent pas l'activité thérapeutique escomptée.

Cette version falsifiée de Sutent® se présente sous la forme de flacons en plastique contenant des comprimés bleu-gris. La version authentique de Sutent® est fabriquée par Pfizer (et non par Astra Zeneca) et est disponible sous la forme de gélules en gélatine.

Figure n°06 : Exemple de médicaments falsifiés

Bien souvent, ces « faux médicaments » sont fabriqués par du personnel non qualifié et dans de mauvaises conditions d'hygiène, favorisant la présence de bactéries, d'impuretés ou de substances toxiques. Ils sont ensuite commercialisés sans avoir subi les contrôles règlementaires des autorités sanitaires et des professionnels de santé (composition, contrôles en laboratoire, conditions de fabrication, de conservation et de distribution). De ce fait, ils risquent de ne pas satisfaire aux normes établies (écarts par rapport aux spécifications requises et / ou

aux Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur) et peuvent provoquer de graves lésions voire même être à l'origine de décès (700000 à 2 millions de décès par an dans le monde).

Exemple de cas de décès suite à la prise de médicaments falsifiés (28) *:*

En septembre 2006, les médecins du Social Security Metropolitan Hospital (SSMH) de Panama City signalaient aux autorités sanitaires un nombre croissant et inattendu de syndromes de Guillain-Barré. Le schéma était toujours le même : les patients se présentaient à l'hôpital avec une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive ou une exacerbation brutale d'une insuffisance rénale chronique, avec la présence de symptômes respiratoires et digestifs. Puis, les patients développaient une faiblesse généralisée avec une paralysie des membres et des nerfs crâniens, progressant rapidement vers le coma et le décès.

Le profil des patients était similaire : sujets d'âge mûr, de sexe masculin, souffrant d'hypertension artérielle ou de diabète. Plusieurs hypothèses ont alors été envisagées : un processus infectieux méconnu, un contaminant alimentaire voire un toxique médicamenteux ou environnemental. Finalement, un sirop expectorant a rapidement été identifié comme étant à l'origine des cas de décès avec une teneur en diéthylène glycol de 8% alors que ce médicament devait contenir un solvant à base de glycérine. En réalité, la substitution accidentelle du glycérol par le diéthylène glycol a été rendue possible par un mauvais étiquetage des solutions par un fournisseur industriel chinois se soldant par 118 victimes et 52 décès.

Finalement, on peut considérer que la mondialisation et la tendance à l'externalisation de certaines activités est à l'origine de cette problématique. En effet, le « sourcing » en matière premières et en excipients à usage pharmaceutique est multiple *(voir § I.2.1 « Les fabricants d'excipients : un marché partagé & diversifié, au niveau mondial »)* et rend parfois complexe le schéma de la chaîne d'approvisionnement. Fatalement, cela est plus enclin à la perte de traçabilité, facilitant le travail des contrefacteurs avec l'introduction de produits falsifiés sur le territoire par des réseaux de distribution illégaux (Internet par exemple) ou plus grave encore, dans la chaîne légale du médicament. (29)

Pour lutter contre cette industrie florissante de produits contrefaits, plusieurs acteurs se mobilisent au niveau européen et international (30) :

- Collaboration de l'OMS et des Etats membres qui mènent des opérations de saisies de grande ampleur telles que « PANGEA », coordonnées par l'Opération Mondiale des Douanes ;
- Implication d'associations telles que l'Institut de Recherche Anti-contrefaçon des Médicaments (IRCAM) ;
- Elaboration de textes réglementaires par le Conseil de l'Europe et la Commission Européenne : naissance en 2011 d'une nouvelle directive (« Falsified Medicines Directive ») *(voir § II.2.1 « Réglementation européenne et panorama des directives applicables »)* qui tend à garantir un niveau de protection élevé de la santé publique contre les médicaments falsifiés avec comme thématiques principales (22) :
    - La sécurisation de la chaîne logistique du médicament de A à Z avec le renforcement du contrôle de l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution ;
    - La garantie et l'authenticité des matières premières et excipients avec la naissance de nouvelles exigences ;
    - La traçabilité et l'authentification des produits avec l'introduction de dispositifs de sécurité ;
    - L'encadrement de la vente de médicaments en ligne.

Malgré ces mesures réglementaires et ces opérations « terrains », les acteurs de la santé ont bien conscience que ce commerce illégal, qui représente une menace d'envergure mondiale pour la santé publique, sera difficile à démanteler, d'autant plus que les saisies ne représentent que la partie visible de l'iceberg.

CONCLUSION

Les excipients pharmaceutiques sont indispensables à la formulation d'un médicament pour faciliter la mise en forme et l'administration du médicament, acheminer le principe actif vers son site d'action ou encore améliorer l'aspect ou le goût et assurer la conservation.

Bien que la consommation médicamenteuse ne cesse de croître dans le monde, rares sont les fabricants d'excipients qui dédient leurs activités au domaine de la Pharmacie.

Pour autant, le marché de l'excipient pharmaceutique reste attrayant d'un point de vue économique puisqu'il est évalué à plus de 6 milliards de dollars en 2015 par le cabinet BCC Research. Finalement, pour répondre aux besoins des industriels du médicament, les fabricants de matières premières disposent de deux stratégies : soit proposer une gamme de produits à faible coût, soit proposer des excipients innovants dits « novel excipients » pour faciliter la formulation des médicaments.

Toutefois, les excipients sont associés à diverses problématiques de santé publique :

- Certains excipients pharmaceutiques dits « excipients à effet notoire » sont susceptibles de provoquer des effets indésirables (troubles digestifs ou réactions allergiques) du fait de leurs propriétés physico-chimiques ;
- Certains patients accordent un niveau de confiance modéré aux médicaments génériques, persuadés que le changement d'excipients dans la formule par rapport au médicament princeps peut altérer l'efficacité du médicament ou engendrer des effets néfastes ;
- La mondialisation et la non maîtrise des intermédiaires qui interviennent dans le schéma de la chaîne de distribution des médicaments a facilité la croissance exponentielle du marché des médicaments falsifiés.

Afin de répondre à ces différentes problématiques, le législateur a émis des mesures réglementaires qui permettent, au niveau européen, d'encadrer l'utilisation de ces matières premières au sein des médicaments et de sécuriser la chaîne de distribution de ces excipients à usage pharmaceutique. Tout particulièrement, la publication de la directive européenne « Falsified Medicine Directive » a pour objectif majeur de lutter contre les médicaments falsifiés et comporte de nouvelles exigences relatives aux matières premières et excipients, que nous allons aborder plus en détail dans la partie II.

II. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

Dans le contexte actuel, plusieurs problématiques de santé publique sont associées aux excipients *(voir partie I « les excipients dans leur contexte »).*
Parmi elles, on peut citer le constat d'une augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés. Il s'agit d'une conséquence directe de la mondialisation avec la réorganisation des circuits de fabrication par les fabricants de médicaments et l'implication de nouveaux acteurs : Inde, Chine, Brésil, etc.
Malgré ce bouleversement qualifié de « menace pour la santé publique » par l'Organisation Mondiale de la Santé, les autorités compétentes nationales et internationales doivent garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments.

Au sein des industries pharmaceutiques, le système qualité porte la responsabilité de garantir la qualité des médicaments fabriqués et, *in fine*, la sécurité du patient. Pour cela, des textes stricts fixent les attentes des autorités de santé en termes de développement et de production des médicaments.

Les exigences des autorités de santé ne cessent de croître et leur préoccupation porte désormais sur la qualité des excipients. Les excipients n'ayant pas de référentiels de Bonnes Pratiques opposables, contrairement aux médicaments ou aux principes actifs (qui bénéficient des GMP parties I et II respectivement), il a été admis, suite à certains évènements marquants comme l'émergence des médicaments falsifiés, que leur utilisation devait être contrôlée. Ceci a été mis en place, via une maîtrise de la chaîne logistique incluant la fabrication et la distribution des excipients avec, comme point de départ, la naissance de la directive « Falsified Medicine Directive ».

Après avoir fait un bref rappel sur le cycle de vie du médicament en distinguant les activités de R&D des opérations de production, l'objectif de cette deuxième partie est de présenter le panorama de la règlementation européenne, en faisant un focus sur les excipients.

II.1 CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT

Dans ce chapitre, nous étudierons le cycle de vie du médicament en rappelant les différentes phases du développement du médicament jusqu'à sa commercialisation *(voir figure n°07 « Cycle de développement d'un médicament »).*

Nous distinguerons :

- Les particularités d'un site pharmaceutique de Recherche et Développement, fabricant de médicaments expérimentaux en vue d'essais cliniques ;
- Les particularités d'un site pharmaceutique industriel, produisant des spécialités commerciales destinées au marché de la santé, en vue de leur exploitation.

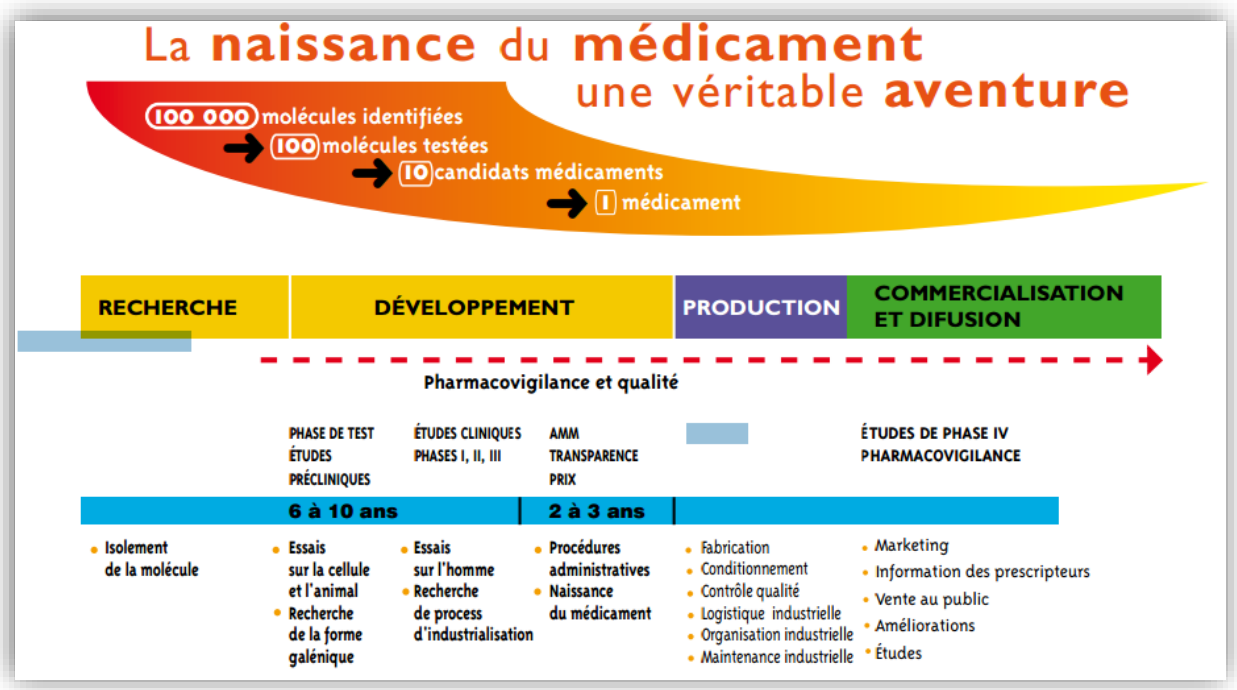

Figure n°07 : Cycle de développement d'un médicament (31)

Aussi, nous verrons que la mise à disposition des médicaments (médicaments expérimentaux ou spécialités commerciales) pour les patients est très documentée : les dossiers fournis aux autorités de santé doivent reprendre les éléments clefs du développement du médicament en suivant des modèles « types ».

II.1.1 RAPPELS SUR LES ACTIVITES D'UN SITE PHARMACEUTIQUE DE R&D

Les activités de Recherche & Développement sont à la base des avancées majeures en termes d'innovations thérapeutiques :

- Développement de médicaments qui puissent soigner et guérir des maladies jusqu'alors incurables ;
- Développement de médicaments avec un gain en efficacité, en simplicité d'utilisation ou en sécurité.

Ces innovations sont le fruit de recherches soutenues et impliquent la conduite très documentée d'études pré-cliniques et cliniques.

II.1.1.1 GENERALITES

En règle générale, les entreprises pharmaceutiques consacrent en moyenne 10% de leur chiffre d'affaires dans ces activités de Recherche et Développement faisant de l'industrie du médicament l'un des secteurs économiques dont l'effort de recherche sur fonds propres est le plus important. (32)

La **recherche** est l'étape préliminaire au développement d'un nouveau médicament. Il convient d'identifier la cible (enzyme, protéine, …) de la maladie sur la base de banques de données, de créer (par chimie combinatoire) puis de sélectionner (par criblage à haut débit) des molécules « leads » offrant une activité thérapeutique (c'est-à-dire ayant un effet sur la cible).

Ensuite, la phase de **développement** du médicament peut commencer.

On parle tout d'abord de **phase pré-clinique**, qui regroupe :

- L'étude de modèles « in vitro » et « in vivo » pour analyser l'efficacité et la toxicologie de la molécule afin d'évaluer les potentiels risques d'effets secondaires des futurs « candidats médicaments » avant l'administration chez l'homme ;
- L'étude des propriétés pharmacocinétiques de la molécule (étude ADME portée sur les étapes d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme et d'Excrétion) ;
- La phase du développement pharmaceutique visant à formuler le médicament en définissant la forme galénique la plus appropriée.

Puis, des **études cliniques** sont menées afin de sélectionner le « candidat médicament » qui apportera l'activité thérapeutique attendue avec un rapport bénéfice / risque favorable. Elles impliquent plusieurs acteurs : le promoteur (le laboratoire pharmaceutique à l'origine de l'essai) ; les investigateurs (les médecins qui proposent les essais aux patients) ; les patients (les malades qui répondent à des critères précis) et sont schématiquement découpées de la manière suivante :

Phase I : Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer le profil de tolérance ou innocuité de la molécule et son activité pharmacologique.

Phase II : Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés pour mettre en évidence l'activité de la molécule et définir la dose optimale, c'est à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.

Phase III : L'efficacité et la sécurité du produit sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo chez un grand groupe de malades.

Phase IV : Une fois le médicament commercialisé, des études épidémiologiques de pharmacovigilance sont menées pour appréhender les éventuels effets indésirables du médicament chez la population de patients recevant ce produit. Ces informations seront renseignées dans une base de données pour mettre l'accent sur de potentielles contre-indications ou précautions d'emploi.

En parallèle des études de phases I à III, il faut mettre au point un procédé de fabrication robuste et reproductible accompagné du développement de méthodes analytiques utilisées pour caractériser le produit et contrôler le respect des spécifications.

Zoom sur la **transposition industrielle**, qui peut être découpée en deux phases :

- Phase de faisabilité : lots pilotes
  Détermination d'une formule robuste du « candidat médicament » et sélection d'une technologie process à l'échelle pilote en vue des essais cliniques.
- Phase d'optimisation : lots industriels
  Optimisation de la capacité de transposition et préparation de la validation en vue de la production de lots commerciaux qui peuvent aller jusqu'à plusieurs tonnes.

II.1.1.2 MEDICAMENT EXPERIMENTAL ET ELEMENTS ADMINISTRATIFS

La directive 2001/20/CE (directive sur les essais cliniques), établit les exigences concernant la conduite d'essais cliniques dans l'UE : pour recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché, les médicaments expérimentaux à usage humain doivent au préalable faire l'objet d'essais stricts et d'une évaluation concernant leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Ci-dessous, est présenté un résumé des principaux éléments administratifs accompagnant la mise à disposition d'un Médicament Expérimental (ME) aux patients se prêtant aux essais cliniques :

- **Dossier de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC)**

En Europe, le demandeur (par défaut, le promoteur de l'étude) doit déposer un dossier en deux parties (33) :

- La partie I est notamment constituée de trois documents maîtres : Le dossier IMPD (détaillé dans le § ci-dessous), le protocole de l'étude (document de référence d'une étude clinique décrivant les modalités du développement des essais) et la brochure pour l'investigateur (document regroupant toutes les informations connues d'un médicament testé : des données structurales chimiques au mécanisme d'action en passant par les résultats des études précliniques et cliniques déjà effectuées) ;

  La partie I est soumise à une évaluation scientifique par un « état membre rapporteur » désigné pour représenter les autorités compétentes des pays membres de l'UE concernées par les essais.
- La partie II décrit en partie les modalités de recrutement des patients se prêtant à l'étude, la qualification des investigateurs et la preuve de conformité du traitement des données avec la législation européenne en vigueur sur la protection des données.

  La partie II est soumise à une évaluation par le Comité Ethique (CE) et le Comité de Protection des Personnes (CPP).

- **Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)** ;

L'IMPD fournit toutes les informations nécessaires sur le Médicament Expérimental (ME), encore appelé Investigational Medicinal Product (IMP). C'est un dossier obligatoire qui doit être joint à la partie I du dossier de demande d'AEC et est découpé en quatre parties comme suit (34) :

- Partie I : Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du ME (données concernant le principe actif et le produit fini) ;
- Partie II : Données non cliniques (pharmacologie et toxicologie) ;
- Partie III : Données cliniques d'efficacité et de sécurité ;
- Partie IV : Analyse critique de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Ce dossier constitue la base du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché *(voir § II.1.2.1 « Spécialité commerciale et éléments administratifs »).*

II.1.2 RAPPELS SUR LA FABRICATION INDUSTRIELLE DES MEDICAMENTS

La production à l'échelle industrielle, la mise sur le marché et la diffusion d'un médicament au niveau national ou international suivent un processus jalonné de contrôles et d'obligations réglementaires en vue de garantir un produit de santé sûr pour le patient. Finalement, plusieurs acteurs interviennent dans les étapes de mise sur le marché d'un médicament (de l'approvisionnement en matières premières à la livraison du produit fini au consommateur final en passant par les opérations de production et de conditionnement) : fournisseurs, fabricants, exploitants, distributeurs, …

II.1.2.1 GENERALITES

Dès qu'un médicament a reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), l'entreprise pharmaceutique peut le fabriquer en quantité industrielle selon les principes des Good Manufacturing Practices (GMP) pour le commercialiser au service de la santé humaine ou animale.

Les sites pharmaceutiques « fabricants » ont pour activités la fabrication, le contrôle, le conditionnement, le stockage et la commercialisation des médicaments appelés « spécialités pharmaceutiques » et qui sont divisés en deux groupes : les spécialités « de référence » et les spécialités « génériques » *(article L. 5121-1 du CSP) (voir figure n°08 « De la matière première au médicament dans son conditionnement II^{R}).*

Ces produits pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pour chacune desquelles correspond un procédé de fabrication : solides (granulés, comprimés, capsules, …), liquides (sirops, collyres, …), ou pâteux (crème, onguent, …).

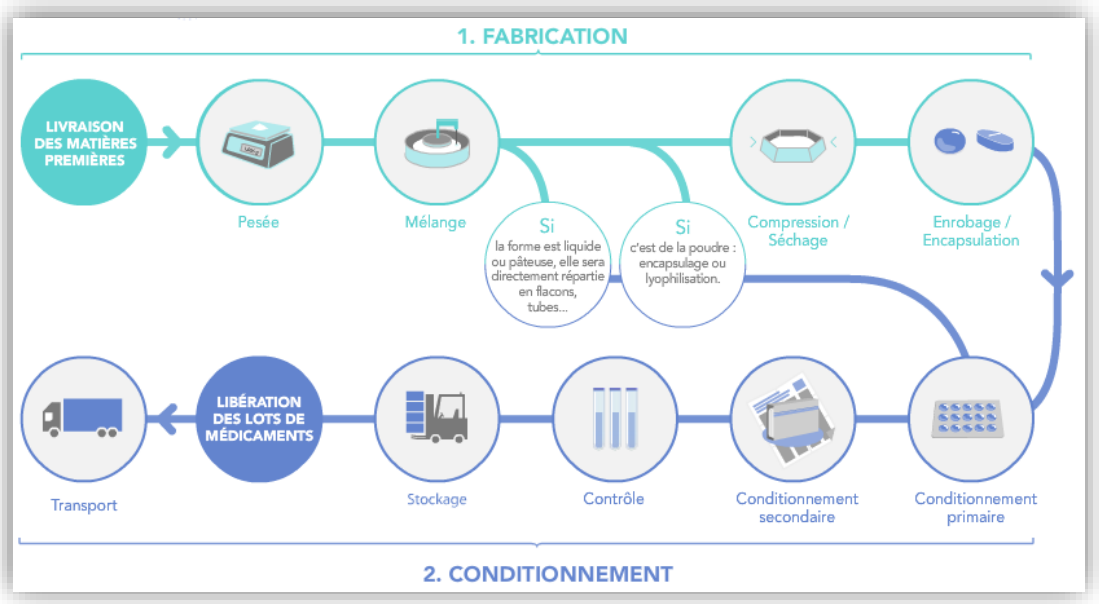

Figure n°08 : De la matière première au médicament dans son conditionnement II[R] (35)

En Europe, chaque lot de médicament produit est mis sur le marché par la personne qualifiée (QP) *(article 51 de la directive 2001/83/CE)* tandis qu'en France, la libération tient de la responsabilité du pharmacien responsable (PR) *(article R. 5142-35 du CSP).* Ils s'assurent de la conformité du lot au regard des critères de qualité et d'innocuité.

En Europe, l'exploitation commerciale des médicaments est assurée par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ou son représentant local, conformément à la réglementation localement applicable. En France, l'Etablissement exploitant est placé sous la responsabilité du Pharmacien Responsable, qui assume notamment les missions suivantes *(article R. 5124-36 du CSP)* :

- Organiser et surveiller 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 ;
- Veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles.

II.1.2.2 SPECIALITE COMMERCIALE ET ELEMENTS ADMINISTRATIFS

La directive 2001/83/CE comprend des dispositions relatives à l'autorisation, à la fabrication et à la distribution des médicaments dans l'UE et définit les documents à présenter dans le cas d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché. Ces documents doivent démontrer que le médicament concerné satisfait aux exigences légales sur le plan de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité.

Ci-dessous, un résumé des principaux documents accompagnant la mise sur le marché des médicaments :

- **Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**

Pour qu'une spécialité pharmaceutique soit commercialisée, elle doit faire l'objet d'un examen par les autorités compétentes européennes (EMA) ou nationales (ANSM) qui évaluent la revendication thérapeutique, les indications de traitement, les posologies et apprécient la qualité de la substance active et du produit fini, l'efficacité et la sécurité du médicament via le dépôt d'un dossier d'AMM. Pour cela, il existe plusieurs procédures d'enregistrement en fonction du souhait de l'octroi d'une AMM nationale (procédure nationale) ou européenne (procédures centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle).

Ce dossier est établi sur la base de recommandations européennes et de la Pharmacopée Européenne (PE) et doit être présenté selon un format standard dit « Common Technical Document » (CTD), format constitué de cinq modules (36) :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit ;
- Module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques ;
- Module 3 : Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du ME (données concernant le principe actif et le produit fini) ;
- Module 4 : Données non cliniques (pharmacologie et toxicologie) ;
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

Ce dossier d'AMM est accompagné d'un Résumé des Caractéristiques Produits (RCP), des informations d'étiquetage et de la notice pour le patient.

A noter, on remarque que son contenu reprend les données de l'IMPD.

- **Periodic Safety Update Report (PSUR)**

A l'issue de la phase IV de pharmacovigilance, les titulaires d'une Autorisation de Mise sur le Marché doivent soumettre aux autorités compétentes des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant (37) :

- Un résumé des informations sur les bénéfices et les risques du médicament ;
- Une évaluation scientifique du rapport bénéfice / risque du médicament ;
- Toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament, au volume des prescriptions ainsi qu'une estimation de la population exposée au médicament.

II.2 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DU MEDICAMENT

L'ensemble du cycle du médicament (des travaux de R&D jusqu'à la commercialisation) est soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes, selon des procédures harmonisées au sein des pays de l'Union Européenne. Ces normes de qualité et de sécurité visent à garantir un niveau élevé de protection de la santé publique.

Dans ce chapitre, nous ferons, dans un premier temps, un état des lieux de l'environnement réglementaire applicable aux médicaments. Ensuite, nous ferons un focus sur les différents référentiels opposables relatifs aux opérations de fabrication et de distribution des médicaments et substances actives. Puis, nous étudierons l'importance de la qualité dans l'environnement industriel en développant l'approche « analyse de risques », de plus en plus utilisée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Enfin, nous nous attacherons aux évolutions réglementaires concernant les excipients mises en place suite à l'émergence des médicaments falsifiés pour pallier aux éventuels manquements.

II.2.1 REGLEMENTATION EUROPEENNE ET PANORAMA DES DIRECTIVES APPLICABLES

L'objectif central de la politique de santé de l'Union Européenne est de garantir un niveau élevé de protection de la santé publique. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel de disposer de normes de qualité et de sécurité élevées en matière de produits pharmaceutiques. Bien que les produits pharmaceutiques relèvent surtout de la réglementation nationale des Etats membres, il existe un vaste arsenal législatif européen dans ce domaine. (38)

Le système réglementaire de l'Union Européenne dans le domaine des médicaments se compose des organes suivants :

- Les Autorités Nationales Compétentes (ANC) des 31 États membres de l'Espace Economique Européen (EEE) ;
- L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ;
- La Commission Européenne (CE).

Afin d'encadrer les opérations de production et de distribution des médicaments, la Commission Européenne a émis un certain nombre de directives. Ci-dessous, figure un bref descriptif des directives en lien avec le sujet de cet ouvrage, avec un parallèle sur les spécificités françaises :

- La **directive 2001/83/CE** institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain : elle établit les règles concernant, entre autres, la fabrication, l'importation, la mise sur le marché et la distribution en gros de médicaments dans l'Union Européenne ainsi que les règles relatives aux substances actives.

  En France, la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution des spécialités pharmaceutiques et médicaments expérimentaux ne peuvent être effectuées que dans des « établissements pharmaceutiques » *(article L.5124-1 du CSP)*, sous la supervision de « pharmaciens responsables » *(article L.5124-2 du CSP)*.

- La **directive 2003/94/CE** établit les principes et lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain : ils concernent la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, les contrats d'entreprise, les réclamations, le rappel des produits et l'auto-inspection.

  Par ailleurs, cette même directive décrit d'autres exigences réglementaires. Entre autres :

  - Aucun médicament ne peut être mis sur le marché sans qu'une Autorisation de Mise sur le Marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de l'Etat membre concerné *(article 6 de la directive 2003/94/CE)* ;

- Toute entreprise souhaitant fabriquer un médicament sur le territoire de l'Union Européenne doit être titulaire d'une autorisation de fabrication *(article 40 de la directive 2003/94/CE)*.

Aussi, cette directive permet de couvrir les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments expérimentaux et d'introduire des dispositions spécifiques relatives à l'étiquetage de ces médicaments, alors écartés du périmètre dans la précédente version de cette directive.
Les particularités de fabrication et de conditionnement spécifiques aux médicaments expérimentaux sont décrites dans l'annexe 13 des « Good Manufacturing Practices » (GMP). Le respect de ces GMP vise à garantir la sécurité des patients et permet de fiabiliser les données recueillies qui viendront alimenter le dossier d'AMM. Il faut toutefois se tenir averti des risques liés :

- A la fabrication car le processus de fabrication peut être mal maîtrisé (non validé – à petite échelle) ;
- Au conditionnement car il s'agit de « coffret patient » avec une durée de traitement et un dosage particuliers.

- La **directive 2011/62/UE** concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés : son objectif est de garantir un niveau de protection élevé de la santé publique. En résumé, cette directive est construite sur la base des thématiques suivantes (22) :
  - La sécurisation de la chaîne logistique du médicament de A à Z avec le renforcement du contrôle de l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution ;
  - La garantie et l'authenticité des matières premières et excipients avec la naissance de nouvelles exigences ;
  - La traçabilité et l'authentification des produits avec l'introduction de dispositifs de sécurité ;
  - L'encadrement de la vente de médicaments en ligne.

  En France, la transposition en droit interne de cette directive *(article L.5138-1 du CSP)* a conduit à poser un cadre particulier pour les sites industriels exerçant des activités de

fabrication, d'importation et de distribution de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP). En effet, qu'ils répondent ou non à la définition d'établissement pharmaceutique, ils sont tenus depuis le 24 février 2015 de déclarer leurs activités à l'ANSM (39). Il s'agit :

- D'un régime d'autorisation pour les établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives ;
- D'un régime déclaratif pour les établissements exerçant ces mêmes activités pour les excipients.

II.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution des médicaments et des substances actives

Pour répondre aux exigences réglementaires décrites dans la directive 2003/94/CE, l'industrie pharmaceutique dans les Etats membres de l'Union Européenne (UE) doit mettre en place un système d'assurance de la qualité qui couvre les activités de développement, de fabrication et de contrôle des médicaments et de distribution *(voir § II.2.3 « Système qualité »)*.

Ces exigences réglementaires sont spécifiées dans des référentiels opposables : les Good Manufacturing Practices (GMP) et les Good Distribution Practices (GDP) qui forment un cadre déterminant les exigences et les objectifs à atteindre. Ils tiennent compte des critères relatifs à la gestion de la qualité, au personnel, aux installations et aux équipements, à la documentation, à la production, au contrôle de la qualité, à la sous-traitance, aux réclamations clients et aux rappels de produits, ainsi qu'aux auto-inspections.

Les **Good Manufacturing Practices** (GMP) sont des textes qui constituent un référentiel réglementaire pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques (médicaments fabriqués et contrôlés de façon uniforme, selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'Autorisation de Mise sur le Marché).

Les **Good Distribution Practices** (GDP) sont des textes qui constituent un référentiel réglementaire pour maîtriser les risques inhérents aux opérations de distribution (réception, stockage, préparation des commandes, export, transport, …) dans la chaîne de production des médicaments en tenant compte des différents acteurs (fournisseur, transporteur, destinataire, …) du circuit de distribution.

En fait, le référentiel GMP est issu de recommandations émises par l'OMS au début des années 70 et est devenu opposable en 1992 pour répondre à un déficit de confiance induit par plusieurs crises sanitaires (40). Il vise à ce que le titulaire de l'AMM fabrique un produit qui réponde aux trois critères fondamentaux du médicament qui sont : la qualité, la sécurité et l'efficacité en intégrant les aspects suivants :

- La prévention des risques de confusion (étiquetage et identification des composants) ;
- La prévention des contaminations croisées des produits (par un autre produit ou un contaminant).

Puis, le référentiel GDP est venu en complément des GMP pour préserver l'intégrité des produits pharmaceutiques tout au long de la chaîne de distribution.

Ces guides de « bonnes pratiques » concernent :

- Tous les médicaments à usage humain dans l'Union Européenne, c'est-à-dire les médicaments expérimentaux (issus d'un site pharmaceutique de R&D) et les spécialités commerciales (issues d'un site pharmaceutique fabricant) : GMP partie I et GPD relatives aux médicaments ;
- Les substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain : GMP partie II (issue du guide ICH Q7) et GPD relatives aux substances actives.

En revanche, ces dispositions réglementaires ne concernent pas les excipients.

II.2.3 SYSTEME QUALITE

L'approche « Qualité » est largement adoptée dans le domaine industriel, des multinationales aux PME, de tous secteurs d'activités et de toutes localisations géographiques. En effet, que ce soit une approche volontaire ou une contrainte réglementaire, elle correspond globalement à l'ensemble des actions mises en place par une entreprise pour atteindre ses objectifs afin de satisfaire le client. La mise en application concrète passe par la mise en place d'un Système de Management de la Qualité (SMQ). La norme ISO 9001 décrit les 8 principes fondamentaux (orientation client / leadership / implication du personnel / approche processus / management par approche système / amélioration continue / approche factuelle / relations fournisseur) permettant de définir un SMQ. (41)

Un système de management repose sur l'établissement préalable d'une stratégie qualité définie dans une politique qualité par la Direction. En effet, pour atteindre ces objectifs orientés vers l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise et la satisfaction des clients, la Direction doit s'engager à mettre en œuvre les moyens humains, matériels et financiers.

Dans l'industrie pharmaceutique, la mise en place d'un système de gestion de la qualité est d'ailleurs une exigence réglementaire issue de la directive 2003/94/CE : *« 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 ».*
Pour répondre à cette exigence réglementaire qui a été intégrée aux GMP, les industriels du domaine pharmaceutique peuvent s'appuyer sur le référentiel ICH Q10. (42)
L'ICH Q10 décrit un modèle de Système Qualité Pharmaceutique (PQS) qui va au-delà des exigences initiales des GMP et qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit : il doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication pour, *in fine*, améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments dans l'intérêt de la santé publique.

L'**International Conference of Harmonisation** (ICH) est une organisation qui a mis en place dans les années 1990 des guides ou lignes directrices sur différents sujets relatifs à la qualité (ICH Q8 à Q11), l'objectif étant d'harmoniser les pratiques entre l'Europe, les États-Unis et le Japon pour faciliter l'enregistrement des produits pharmaceutiques. (43)

Le **Système Qualité Pharmaceutique** (PQS**)** est constitué, selon l'ICH Q10, de 4 concepts qu'il est utile d'appliquer de façon cohérente et proportionnée au cycle de vie du médicament :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- Un système d'actions préventives et correctrices (CAPA) ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

A noter, les 4 concepts du modèle de Système Qualité Pharmaceutique décrit par l'ICH Q10 s'appuient sur les 8 principes relatifs à la mise en place d'un Système de Management de la Qualité décrits dans la norme ISO 9001.
Les principes clefs de l'ICH Q10 sont repris dans la section I du guide GMP.

II.2.4 APPROCHE DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

Comme vu ci-dessus *(voir § II.2.3 « Système qualité »)*, l'importance de la mise en place d'un système de gestion de la qualité a été reconnue dans l'industrie pharmaceutique. Et, afin de garantir un système d'assurance de la qualité pharmaceutique plus efficient (qualité du médicament et sécurité du patient), il convient d'intégrer un système de gestion du risque qualité.

Pour aider à sa mise en œuvre, plusieurs outils de gestion du risque sont décrits dans le texte ICH Q9 « Quality Risk Management » qui a été intégré dans la partie III des GMP. Tous ces outils apportent des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels qui pourraient subvenir pendant le cycle de vie (développement, fabrication, distribution) du médicament et de ses composants (substances actives, matières premières, articles de conditionnement). Ils ont été créés sur la base de la définition du risque qui se caractérise par la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.

Un des outils de gestion du risque privilégié en industrie pharmaceutique est l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effet et de leur Criticité). Pour information, il s'agit même de la méthode de référence dans le domaine médical, recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

D'ailleurs, la méthodologie d'analyse de risques développée dans la partie III de cet ouvrage « Mise en application du guideline excipients dans un établissement pharmaceutique de R&D » est basée sur cet outil. C'est pourquoi nous le détaillons ci-dessous.

L'outil « AMDEC » permet d'identifier et évaluer les défaillances possibles d'un système, produit ou processus et d'indiquer leurs effets en tenant compte du degré de gravité des conséquences, avant même qu'un incident se produise. Le principe est le suivant (44) :

- Un groupe de travail identifie les potentielles défaillances, les évalue, et détermine leur criticité. L'analyse préliminaire prend en compte 3 paramètres du risque : La sévérité ou gravité du risque (S), la probabilité ou fréquence d'apparition du risque (P) et la détectabilité du risque (D). Pour pouvoir prioriser les actions à mettre en œuvre, il faut préalablement hiérarchiser les risques et leur attribuer une note. Des grilles de cotation sont établies pour chacun de ces 3 critères, ce qui permet par la suite de calculer l'Indice de Priorisation du Risque ou RPN (Risk Priority Number) qui correspond au produit de la Sévérité (gravité), de l'effet engendré par la Probabilité d'apparition de la défaillance (fréquence), de la Détectabilité du danger, soit : RPN = S×P×D ;

- Dans un second temps, il définit les actions à entreprendre (mise en place d'actions correctives et de mesures préventives) qui pourraient minimiser les risques. L'application et le suivi d'un plan d'action aideront à réduire les risques les plus critiques en éliminant la cause du défaut, en diminuant la fréquence d'apparition de la défaillance (si la cause ne peut être supprimée), et en améliorant les moyens de détection du danger ;
- Puis, il documente la mise en application des actions.

Finalement, il appartient à chaque industriel de déployer l'outil adapté à ses activités et à ses problématiques pour mettre en place cette démarche d'étude des risques. Formalisée via l'existence d'une procédure d'évaluation du risque, elle doit faire partie intégrante du Système Qualité Pharmaceutique du titulaire de l'autorisation de fabrication des médicaments. Ainsi, l'industriel pourra au quotidien s'appuyer sur cet outil d'évaluation des risques pour définir ses priorités d'action et les niveaux de surveillance à adopter pour, à terme, garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient.

A noter, bien qu'aucun outil méthodologique présenté dans l'ICH Q9 ne soit obligatoire, il convient toutefois de préciser que l'absence de stratégie de gestion des risques peut être considérée comme une insuffisance lors des inspections, au regard des GMP. (45)

Par ailleurs, nous verrons que la mise en place d'un système de gestion des risques devient indispensable pour un industriel du médicament puisque récemment, la Commission Européenne a publié des lignes directrices sur les « GMP excipients » qui imposent une approche basée sur une analyse de risques. Il appartient alors à chaque laboratoire de déterminer, selon ses activités, les critères pertinents à prendre en considération pour mettre en œuvre l'outil d'analyse de risques. On évolue ainsi vers une règlementation plus personnalisée.

II.2.5 REGLEMENTATION DES EXCIPIENTS

Comme évoqué dans le § II.2.2 « Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution des médicaments et des substances actives », il existait jusqu'en 2011 aucun référentiel opposable concernant la production ou la distribution des excipients.

En revanche, la dimension « contrôle qualité » était encadrée puisque la Pharmacopée Européenne (PE) donne pour la majorité d'entre eux des spécifications et des méthodes analytiques de référence. De plus, pour ceux qui ne sont pas décrits dans cet ouvrage

réglementaire de référence, les spécifications et méthodes analytiques sont définies dans des monographies internes à l'entreprise et décrites dans les dossiers d'enregistrements (dossiers IMPD ou d'AMM).

La **Pharmacopée Européenne** (PE) est un ouvrage réglementaire de référence de contrôle de la qualité des médicaments qui définit (46) :

- Les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments ;
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Regroupées et publiées sous forme de « monographies », ces normes officielles de qualité (ou spécifications) constituent un référentiel opposable pendant les processus de développement, de production et de commercialisation du médicament et de ses composants pour, *in fine*, garantir une sécurité d'emploi des médicaments et participer à la protection de la santé publique.

Toutefois, des efforts ont été entrepris ces dernières années pour renforcer la réglementation vis-à-vis des excipients. Cette volonté de renforcer la réglementation propre aux excipients est née de l'émergence des médicaments falsifiés. Considérés comme une « menace pour la santé publique » par l'OMS, ils mettent en lumière une défaillance dans la chaîne logistique de l'approvisionnement en matières premières.

Ces efforts se traduisent en partie par :

- **La naissance d'une nouvelle directive européenne sur les médicaments falsifiés « Falsified Medicines Directive » relative aux médicaments falsifiés** *(voir § II.2.1 « Réglementation européenne et panorama des directives applicables »)* :

  Elle vient compléter la directive 2001/83/CE en encadrant de manière plus précise la production des excipients et en insistant sur la responsabilité du titulaire de l'autorisation de fabrication du médicament dans le choix de la qualité des excipients.

Deux autres mesures viennent renforcer les exigences décrites dans la directive relative aux médicaments falsifiés :

- **L'ajout de spécifications dans des textes règlementaires existants tels que GMP, EudraLex – volume 4, relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire :**

  En août 2014, le chapitre 5 des GMPs a été étoffé avec le renforcement de la section « matières premières » (47). Il souligne le fait que les excipients ainsi que les fournisseurs de ces excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés au travers d'une évaluation formalisée des risques qualité. L'objectif est de classer les excipients en fonction du risque afin de déterminer quelles « Bonnes Pratiques de Fabrication » doivent leur être appliquées. Cette évaluation vise aussi à garantir une meilleure traçabilité de la chaîne d'approvisionnement.

- **La naissance de nouvelles lignes directrices, relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les GMP appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain :**

  Le 19 Mars 2015, de nouvelles lignes directrices ont été publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne (JO UE) par la Commission Européenne. Il s'agit en fait d'un corollaire de la directive portant sur les médicaments falsifiés (article 46 (f)).

  Ces lignes directrices s'inscrivent dans une logique d'harmonisation des pratiques relatives à la fabrication des excipients - l'objectif étant de renforcer les nouvelles exigences du chapitre 5 des Bonnes Pratiques de Fabrication relatives aux GMP excipients en s'attachant plus particulièrement aux fabricants de ces matières premières.

  Opposables depuis le 21 mars 2016 aux laboratoires pharmaceutiques fabricants de médicaments (offrant une période de transition de 1 an pour sa mise en œuvre), elles exigent de leur part la mise en place d'une démarche d'analyse de risques sur l'ensemble des excipients utilisés dans les formules médicamenteuses. Le profil de risque d'un excipient et de son fournisseur aidera à déterminer pour chaque composant les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées.

  Cette nouvelle réglementation vient bouleverser les pratiques des industriels de la santé qui doivent trouver une solution pour répondre à cette exigence dans les délais imposés.

  Ci-dessous, figure un résumé des différents chapitres *(voir tableau II « Résumé des différents chapitres des lignes directrices relatives aux « GMP excipients » »).*

Ces lignes directrices *(voir annexe A)* se découpent en 4 chapitres, à savoir :

Chapitre 1er : Champ d'application	L'évaluation du risque qualité de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur concerne uniquement les **excipients de médicaments à usage humain autorisés.**
Chapitre 2 : Détermination des GMP appropriées selon le type d'excipient et l'utilisation prévue	Les outils de gestion du risque doivent être déployés afin de **déterminer le profil de risque excipient**. Cela implique de classer chaque excipient en fonction du risque autour des **critères qualité, sécurité et fonction,** depuis sa source jusqu'à son incorporation dans le produit fini. Les facteurs à prendre en compte pour évaluer les risques sur la qualité et la sécurité de l'excipient sont par exemple : la possibilité de contamination, le contrôle de l'environnement, les conditions de transport et de stockage, la complexité de la chaîne d'approvisionnement, la stabilité de l'excipient, la preuve de l'intégrité du conditionnement. Concernant l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication se doit de prendre en compte les éléments suivants : la forme pharmaceutique et l'utilisation du médicament contenant l'excipient, la fonction et la proportion de l'excipient dans la composition du médicament.
Chapitre 3 : Détermination du profil de risque du fabricant de l'excipient	Après avoir déterminé les GMP appropriées pour chaque excipient, il est nécessaire d'**évaluer les fabricants de ces excipients** au travers, par exemple, de leurs **certifications à des référentiels qualité.** Cette évaluation peut se faire à partir d'audits ou de questionnaires qualité. Aussi, une stratégie de contrôle doit être mise en place par le titulaire de l'autorisation de fabrication suite à la détermination du profil de risque de chaque couple « excipient / fabricant ».
Chapitre 4 : Confirmation de l'application de GMP appropriées	L'analyse de risques est un outil qui n'est pas figé dans le temps : il doit être réévalué périodiquement. On parle d'**« examen continu des risques** ». Pour cela, il est nécessaire de mettre en place des indicateurs et de confirmer au travers de revues continues, l'application des GMP appropriées et de réviser la stratégie de contrôle si besoin.

Tableau II : Résumé des différents chapitres des lignes directrices relatives aux « GMP excipients »

Malgré toutes ces mesures réglementaires, pour l'heure, la réglementation applicable aux fournisseurs d'excipients reste floue puisque plusieurs approches qualité coexistent. En effet, malgré une volonté de développer un Système de Management de la Qualité robuste et conforme, ces derniers ne savent pas sur quels référentiels s'appuyer d'autant plus qu'aucun ne leur est opposable. C'est pourquoi, nous verrons dans le chapitre suivant de cet ouvrage que, pour répondre aux exigences imposées par les textes réglementaires, les fournisseurs d'excipients peuvent s'appuyer sur des guides standardisés édités par des groupements de professionnels (IPEC, EXCiPACT) *(voir définitions § II.3.1 « Guides édités par des associations de professionnels »).*

II.3 STANDARDISATION DES EXIGENCES REGLEMENTAIRES « EXCIPIENTS » : APPROCHE INDUSTRIELLE

Comme mentionné dans la partie I de ce travail *(voir § I.2.1 « Les fabricants d'excipients : un marché partagé & diversifié, au niveau mondial »)*, très peu de fabricants d'excipients se consacrent exclusivement à cette activité : malgré le potentiel du secteur pharmaceutique, ce dernier reste un marché contraignant du fait des exigences règlementaires requises.

En effet, si l'application des GMP est depuis longtemps une obligation pour les fabricants de produits finis de l'industrie pharmaceutique (GMP, partie I) et plus récemment pour les fabricants de substances actives (GMP, partie II), l'approche « GMP » pour les fournisseurs d'excipients est moins évidente : c'est aux industriels du médicament de définir au moyen d'une analyse de risques le niveau de GMP applicable aux excipients qu'ils vont utiliser dans leurs produits.

Dans les faits, pour satisfaire les attentes des clients pharmaceutiques et des autorités de santé, les fabricants d'excipients doivent se tenir informés du contexte réglementaire relatif aux excipients (en Europe et dans le Monde puisque leurs clients sont à l'international). Toutefois, pour des acteurs de l'agroalimentaire par exemple, il peut être difficile de se tenir au courant des règles qui affectent leurs activités lorsqu'ils servent l'industrie pharmaceutique. Bien que des textes officiels fassent référence à des GMP pour excipients lors de leur révision par les autorités de santé, il n'existe aucun guide normatif d'application, laissant confus les fabricants d'excipients quant à l'applicabilité des textes. Pour l'heure, les fabricants d'excipients s'appuient sur les monographies de la Pharmacopée Européenne pour contrôler la qualité de leurs excipients et contrôler le taux d'impuretés *(voir § II.2.5 « Réglementation des excipients »).*

II.3.1 GUIDES EDITES PAR DES ASSOCIATIONS DE PROFESSIONNELS

Pour aider les fabricants d'excipients pharmaceutiques à développer un Système de Management de la Qualité conforme aux attentes des autorités de santé, certaines associations de professionnels comme l'IPEC Europe émettent des recommandations encadrant les pratiques de fabrication de ces excipients pour garantir un certain niveau de qualité. Par exemple, IPEC Europe propose une version allégée des GMP, adaptée à un site industriel non exclusivement dédié au domaine de la Pharmacie, chaque producteur étant libre de s'y conformer, bien que ce soit recommandé (notamment en cas d'inspection).

The **International Pharmaceutical Excipients Council Europe** (IPEC Europe) (48) est une association qui a été créée en 1992 et dont les membres (producteurs, distributeurs et utilisateurs d'excipients) sont invités à échanger entre eux sur leurs bonnes pratiques pour développer des lignes directrices ou des normes harmonisées et *in fine,* améliorer et assurer la qualité, la sécurité et la fonctionnalité des excipients pharmaceutiques.
Depuis 2010, IPEC Europe appartient, au même titre que IPEC Americas, IPEC Japan, IPEC China et IPEC India, à la fédération IPEC qui regroupe plus de 250 entreprises partenaires.

L'un des standards majeurs auquel les fabricants d'excipients pharmaceutiques peuvent se référer est le guide EXCiPACT, qui régit les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution de ces excipients. Ordinairement réservé au domaine de l'industrie pharmaceutique, son contenu reprend les grandes lignes du référentiel des GMP.

EXCiPACT offre un modèle de maîtrise des activités de fabrication et de distribution des excipients pharmaceutiques pour assurer un haut niveau de qualité de ces excipients clefs des médicaments. En effet, pour assurer la qualité des médicaments produits, il convient d'évaluer et de minimiser les risques liés à la chaîne d'approvisionnement des matières premières qui les composent.
Lancé en 2012 en Europe, il s'agit d'un standard qui est le fruit de la réflexion de groupes d'experts issus de diverses institutions telles que European Fine Chemical Group (EFCG), International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) Europe, IPEC Americas, European Association of Chemical Distributors (FECC), et Pharmaceutical Quality Group (PQG). Il a été construit sur la base des guides IPEC-PQG GMP et IPEC GDP. (49)
La certification d'excipients pharmaceutiques, accréditée par EXCiPACT, est un projet volontaire qui permet aux fabricants, fournisseurs et distributeurs d'excipients pharmaceutiques de prouver à l'échelle internationale la conformité de leurs activités, avec

les normes de certification des GMP et GDP pour les excipients, en adéquation avec un Système de Management de la Qualité construit selon les principes de l'ISO 9001 : 2008. Elle permet également de vérifier la conformité des autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement, ce qui réduit le nombre d'audits à mettre en œuvre et constitue un gain de temps et d'argent.

Au final, la mise en œuvre de ce standard permet de :

- Répondre aux attentes des autorités de santé. En effet, le respect de la directive européenne sur les médicaments falsifiés implique que le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché vérifie les GMP utilisées lors de la fabrication et les GDP utilisées lors de la distribution des excipients par des tierces parties. Les sociétés titulaires de la certification EXCiPACT peuvent donner à leurs clients l'accès à leurs rapports d'audits ;
- Assurer l'efficacité et la sécurité de ces matières premières à destination du patient, tout en réduisant les coûts ;
- Etre transparent sur la fiabilité de la chaîne d'approvisionnement des excipients pharmaceutiques.

Finalement, la certification EXCiPACT permet de développer un haut niveau de qualité et de sécurité pour les excipients utilisés dans la fabrication de médicaments. De plus, elle offre une transparence sur la chaîne d'approvisionnement puisque l'ensemble de ses acteurs (fabricants, fournisseurs et distributeurs) sont évalués par le biais d'audits à l'échelle internationale.

II.3.2 ANALYSE DES GUIDELINES « EXCIPIENTS » PAR LES GROUPEMENTS DE PROFESSIONNELS

L'approche « risked based » proposée par les nouvelles lignes directrices relatives à « l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les GMP appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain » a suscité de nombreux questionnements quant à la méthodologie de mise en œuvre de ces exigences réglementaires.

Ci-dessous, figure un tableau récapitulatif de l'interprétation que portent les associations de professionnels sur la publication de ces lignes directrices (50) :

Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA)	
Problématiques identifiées	- Possibles interprétations diverses des lignes directrices entre les industriels et les différents pays - Difficulté d'intégrer un outil d'analyse de risques excipients / fabricants – fournisseurs dans les systèmes qualité globaux - Accès à l'information des fabricants d'excipients (mise en place d'un système qualité, respect des standards de référence, activités de sous-traitance, …) difficile (surtout si leur activité n'est pas uniquement dédiée au secteur pharmaceutique)
Travaux menés	- Développement d'un document de questions / réponses (approuvé par les membres de l'Inspector Working Group de l'EMA, en charge de l'évaluation de l'impact des nouvelles législations sur l'application des GMP / GDP) pour promouvoir une compréhension uniforme des lignes directrices - Réflexion sur la mise en place d'un outil d'analyse de risques qui puisse être intégré dans les systèmes qualité globaux : en principe, les systèmes de management des fournisseurs d'excipients mis en place par les industriels répondent en partie aux lignes directrices : • Systèmes de management des fournisseurs d'excipients mis en place au niveau mondial • Audits des systèmes qualité fournisseurs • En routine : évaluation des risques en fonction du type d'excipient, de sa source, de son utilisation et de l'historique du fournisseur (intégrité de la chaîne d'approvisionnement)
Conclusion	- Finalement, un système de management des fournisseurs bien construit (sur la base de standards de référence tels que « IPEC-PQG GMP guidelines » ou « EXCiPACT GMP certification standard ») peut être une alternative acceptable à la mise en application des lignes directrices

International Pharmaceutical Excipients Council Europe (IPEC Europe)	
Problématiques identifiées	- Les excipients utilisés dans la formulation de médicaments doivent répondre à des normes de qualité bien spécifiques. Or, on observe que les fournisseurs de matières premières n'ont pas une activité exclusivement dédiée au secteur pharmaceutique - Les systèmes qualité mis en place pour la fabrication des excipients pharmaceutiques sont nombreux car la maîtrise des risques associés est spécifique à l'utilisation finale de la matière première (fonction dans la formulation, voie d'administration, dosage, …) - Une mise à niveau et / ou la création d'un système qualité englobant les nouvelles exigences implique des coûts élevés (mise en place et examen continu des risques) - Un flou sur le niveau d'exigences attendu par les instances réglementaires des systèmes qualité qui doivent être mis en place - La classification des risques pour un même excipient peut varier en fonction du fournisseur de la matière première - L'accès à l'information des fabricants d'excipients (mise en place d'un système qualité, respect des standards de référence, activités de sous-traitance, …) peut être difficile - Selon le résultat de l'analyse de risques, envisager le fait d'exclure un des fournisseurs d'excipients
Travaux menés	- Elaboration d'un « how to » document pour : • Aider à concevoir une approche basée sur le risque qui puisse facilement s'intégrer au système qualité et être applicable à chaque excipient • Promouvoir l'utilisation du processus de gestion des risques des excipients déjà mis en place par les industriels • Fournir un modèle d'évaluation des risques

	• Fournir les standards de référence des excipients (IPEC-PQG GMP guidelines, IPEC quality agreement template, excipients information package, EXCIPACT GMP certification standard,…) pour construire un système qualité en adéquation avec les attentes des autorités de santé
Conclusion	- Finalement, il appartient à l'industriel de s'assurer que son système qualité mis en place permette : • Une évaluation globale des risques inhérents au couple excipient / fabricant – fournisseur via une bonne communication avec ses fournisseurs pour un meilleur accès à l'information • Une maîtrise des risques via l'élaboration d'une stratégie de contrôle définie en fonction de la criticité du risque fournisseur (fréquence des audits, revues qualité, …)
Institut de Formation des Industries de Santé (IFIS)	
Problématiques identifiées	- Certains fournisseurs d'excipients en position de monopole ne répondent pas aux critères d'exigences des laboratoires pharmaceutiques - Certains fournisseurs d'excipients refusent les audits sur site - Comment est perçue la certification EXCIPACT (utilisée comme standard de référence par les laboratoires fabricants d'excipients) par les autorités ? - A qui cette nouvelle réglementation s'adresse-t-elle ? Au fabricant de l'excipient lui-même ou au fournisseur qui peut recevoir, contrôler et ré-étiqueter le produit ?
Travaux menés	- Constitution d'un groupe de travail regroupant des industriels fabricants d'excipients et fabricants de médicaments issus de petits, moyens ou grands laboratoires - Trame d'analyse de risques pour la détermination du profil de risque des excipients - Trame d'analyse de risques pour la détermination du profil de risque des fabricants d'excipients

	- Outil d'aide à la détermination des niveaux de risques associés en fonction des écarts entre les GMP appropriées pour les excipients et les activités du fabricant d'excipient - Propositions d'actions à mettre en œuvre en fonction des résultats obtenus avec par exemple, la mise en place d'un outil de suivi des fournisseurs et des produits (analyse de tendance sur les défauts, anomalies sur les excipients et les produits finis) - Réflexion sur l'intégration de l'outil d'analyse de risques dans le Système Qualité Pharmaceutique
Conclusion	- Construction d'un outil d'analyse de risques sur la base des trames proposées par l'IFIS - Détermination des actions à mettre en œuvre en cas d'écart identifié par rapport à l'attendu - Prévoir des audits plus réguliers chez les fabricants d'excipients à risques

Tableau III : Analyse des guidelines « excipients » par les groupements de professionnels

CONCLUSION

Le cycle de vie du médicament est un processus long et très documenté, depuis les activités de recherche et développement jusqu'aux étapes de production, de commercialisation et de diffusion du médicament. Notamment, la mise sur le marché d'un nouveau médicament implique la conduite d'essais pré-cliniques et cliniques, puis la préparation d'un dossier pharmaceutique qui puisse fournir la preuve documentée que le médicament satisfait aux trois critères essentiels pour sa commercialisation : qualité, sécurité et efficacité.

Afin de garantir un niveau élevé de protection de la santé publique à l'échelle européenne, l'ensemble du cycle du médicament est soumis à des dispositions législatives et réglementaires. Ces exigences sont principalement traduites sous forme de directives par la Commission Européenne, transposées ensuite dans la réglementation nationale des Etats membres, ce qui explique certaines particularités locales et en particulier des spécificités françaises.

En Europe, l'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits. En effet, à l'heure actuelle, les médicaments et les substances actives bénéficient de référentiels standards de qualité auxquels les industriels du médicament sont contraints (GMP partie I et II respectivement, et GDP). A contrario, les excipients n'étaient, jusqu'à présent, soumis à aucun référentiel de Bonnes Pratiques de Fabrication opposable bien qu'ils jouent un rôle primordial au sein de la formule d'un médicament.

En réponse à l'émergence croissante des médicaments falsifiés qui traduisent une absence de maîtrise des circuits de distribution des matières premières, des efforts ont été entrepris ces dernières années pour renforcer la réglementation, et notamment celle propre aux excipients.
En effet, pour répondre à cet enjeu de qualité et de sécurité, le Conseil européen a, entre autres, adopté une nouvelle directive relative aux médicaments falsifiés. La « Falsified Medicines Directive » vise à renforcer les maillons de la chaîne logistique et à garantir l'authenticité des matières premières entrant dans la composition des médicaments. En complément, des lignes directrices relatives aux « GMP excipients » imposent la mise sous assurance qualité des excipients au travers d'une méthode de gestion des risques nécessitant l'évaluation de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur.

Il appartient au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (et non aux fournisseurs d'excipients) de mettre en application ces nouvelles exigences réglementaires. Ce dernier doit identifier et définir quels sont les risques inhérents aux excipients entrant dans la formulation des médicaments à destination de la santé humaine qu'il exploite, mais aussi les risques associés à leurs sourcings (fabricants et / ou fournisseurs de ces matières premières). C'est aussi à lui de définir, en conséquence, quelles mesures mettre en œuvre pour contrôler ces risques.
Pour les fournisseurs d'excipients, la problématique est de répondre aux exigences qualité du secteur pharmaceutique alors qu'ils ne consacrent pas exclusivement leurs activités à ce marché. Pour satisfaire les attentes des industriels du médicament et des autorités de santé, ils doivent se tenir informés des règles qui affectent leur activité, faute de référentiel opposable en vigueur.

Face à l'absence de référentiel GMP pour excipients, des groupements de professionnels ont construit des guides encadrant les pratiques de fabrication des excipients et auxquels les fabricants de ces matières premières peuvent choisir de se conformer. Par exemple, le guide EXCiPACT transpose les grandes lignes du référentiel des GMP.

Finalement, la mise en application de ces lignes directrices est laboratoire – dépendante et nous allons voir dans la partie III de cet ouvrage un exemple de mise en œuvre pratique sur un site pharmaceutique de Recherche & Développement.

III. MISE EN APPLICATION DU GUIDELINE EXCIPIENTS DANS UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

Le texte publié par la Commission Européenne le 19 mars 2015 vient préciser les nouvelles exigences du chapitre 5 des GMP relatif aux GMP excipients. Il donne les lignes directrices (principes, idées générales) pour la maîtrise des excipients au travers de leur chaîne d'approvisionnement et souligne qu'une évaluation du risque de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur doit être menée au moyen d'un outil d'analyse de risques. Il appartient alors à chaque unité pharmaceutique de définir quelle est la stratégie la plus adaptée à ses activités (fabrication de produits pharmaceutiques sous formes sèches, semi-solides, liquides, pâteux, stériles ou non, …) pour faire cette analyse d'écart et mettre en œuvre, si nécessaire, un plan d'action pour être en accord avec ces exigences réglementaires.

A noter, cette démarche d'analyse de risques doit obligatoirement être intégrée dans le Système de Management de la Qualité (SMQ) pharmaceutique d'un titulaire de l'autorisation de fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire : cela signifie que ce texte est opposable pour les médicaments disposant d'une AMM. A contrario, cela sous-entend que les médicaments expérimentaux (ME) ou Investigational Medicinal Products (IMP), fabriqués dans un laboratoire de R&D, n'entrent pas dans le champ d'application de ces présentes lignes directrices, même si l'application du référentiel est vivement recommandée.

L'objectif de cette troisième et dernière partie est d'illustrer, au travers de l'exemple d'un laboratoire de R&D, que nous dénommerons laboratoire X, la méthodologie mise en œuvre pour répondre favorablement aux recommandations des textes réglementaires et ainsi être garant d'un niveau d'assurance de qualité élevé en matière d'excipients. Nous étudierons également les difficultés rencontrées pour l'application de ce texte relatif aux GMP excipients en faisant un parallèle avec l'approche adoptée par un fournisseur d'excipients.

III.1 METHODOLOGIE DE MISE EN ŒUVRE

Dans ce chapitre, sera décrite la méthodologie mise en œuvre dans un laboratoire de R&D pour mettre en place les nouvelles exigences réglementaires relatives aux GMP excipients.

Celle-ci peut se découper en 5 étapes, à savoir :

1. S'approprier le texte des lignes directrices du 19 mars 2015
2. Définir le périmètre d'application de ces présentes lignes directrices et se fixer des délais de mise en œuvre
3. Développer une stratégie d'évaluation fabricants / fournisseurs
4. Créer / adapter un outil d'analyse de risques
5. Faire l'inventaire des documents supports permettant de répondre en partie à ces exigences réglementaires

III.1.1 S'APPROPRIER LE TEXTE DES LIGNES DIRECTRICES DU 19 MARS 2015

Afin de mettre en œuvre l'analyse de risques conformément à la réglementation, il a fallu s'imprégner des lignes directrices relatives aux GMP excipients qui ont été publiées au Journal Officiel. Pour cela, il a été nécessaire de porter une lecture attentive sur le texte et de prendre connaissance des supports de formations proposés par des organisations professionnelles du type « lecture partagée des lignes directrices » édités par la SFSTP (51) (tout en gardant un esprit critique sur l'interprétation de ces guidelines).

En parallèle, le niveau de connaissances apportées a permis de faire une analyse d'écart (on parle de « gap analysis ») avec les chapitres 2, 3 et 4 des GMP pour :

- Définir les impacts de ces évolutions réglementaires sur les activités pharmaceutiques en place ;
- Définir et mesurer l'importance du travail à réaliser en vue du déploiement de la stratégie d'évaluation du risque de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur.

Ci-dessous est présenté un résumé de ces présentes lignes directrices que nous avons détaillées dans la partie II de cet ouvrage *(voir § II.2.5 « Réglementation des excipients »)* :

Conformément aux exigences de la directive 2001/83/CE, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les GMP qui doivent leur être appliquées.
Cette évaluation repose sur une analyse de risques des excipients de médicaments à usage humain et vise à :

- Déterminer le profil de risque excipient
- Déterminer le profil de risque fabricant
- Déterminer le profil de risque du couple « excipient / fabricant – fournisseur » (risque global)

Une fois le risque global évalué, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus de l'excipient en passant par la mise en place de mesures de contrôle pour les différents profils de risque.

III.1.2 Definir le perimetre d'application de ces presentes lignes directrices & se fixer des delais de mise en œuvre

Le laboratoire X a choisi de développer une méthode d'analyse de risques autour des excipients utilisés pour la fabrication de médicaments expérimentaux à usage clinique.
Comme ces lignes directrices ne spécifient pas à quand doivent remonter les données pour implémenter l'analyse de risques, le laboratoire X s'est fixé comme champ d'évaluation les excipients avec un statut qualifié, et qui ont été formulés dans des médicaments à usage humain depuis 2011 (analyse de risques basée sur un historique de 5 ans).

Pour les unités pharmaceutiques de production, ces lignes directrices leur étant opposables, leur mise en conformité avec le texte doit être effective depuis mars 2016. Considérant ses activités de R&D, le laboratoire X s'est fixé comme objectif une échéance à fin 2016.

III.1.3 DEVELOPPER UNE STRATEGIE D'EVALUATION FABRICANT / FOURNISSEUR

Suite à l'analyse du texte, il a été identifié que le profil de risque du fabricant et du fournisseur pouvait être évalué au travers :

1. D'audits :

Cette démarche est systématique pour les fabricants / fournisseurs de Principes Actifs (P.A), encore appelés Active Pharmaceutical Ingredient (API) et adoptée au cas par cas pour les fabricants / fournisseurs d'excipients.

2. De questionnaires qualité :

Cette seconde stratégie a été retenue par le laboratoire X. Pour cela, il a été convenu de créer à la fois des questionnaires qualité fabricant et des questionnaires qualité fournisseur. En effet, pour maîtriser la chaîne d'approvisionnement du médicament, il convient de contrôler l'ensemble de ses acteurs.

III.1.3.1 CREATION & ENVOI DE QUESTIONNAIRES QUALITE AUX FABRICANTS / FOURNISSEURS

Afin d'évaluer le profil de risque du fabricant et, s'il y a lieu, du fournisseur de chaque excipient pour implémenter l'analyse de risques, des questionnaires ont été établis et adressés de manière à pouvoir évaluer le système qualité et les Bonnes Pratiques de Fabrication en place.

Ces questionnaires ont été construits par le département d'Assurance Qualité qui a veillé à rester synthétique pour limiter le nombre de pages et ainsi assurer un taux de retour satisfaisant. De plus, ils ont été rédigés en anglais du fait d'un approvisionnement en excipients majoritairement à l'international.

L'envoi des questionnaires fabricants et fournisseurs (à savoir : « Manufacturer information » & « Supplier information » respectivement) *(voir annexe B)* s'est organisé comme suit :

- Par le service logistique ;
- Par mail, sur la base de mails types ;
- Depuis une boîte mail commune spécifiquement créée à cet effet, afin de faciliter la communication avec les fournisseurs.

Un tableau de suivi des envois a été mis en place avec une mécanique de relances en cas d'absence de réponse.

Un processus d'envoi des questionnaires a été établi comme suit :

- Si le fournisseur est lui-même le fabricant de l'excipient :

  Le questionnaire « Manufacturer information » est à adresser directement au fabricant.

- Si le fournisseur n'est pas le fabricant de l'excipient :

  Les questionnaires fabricants « Manufacturer information » et fournisseurs « Supplier information » sont à adresser au fournisseur de l'excipient. Ce dernier est chargé de transmettre le questionnaire « Manufacturer information » au fabricant de l'excipient.

Dans le but de fiabiliser les informations, les questionnaires envoyés sont pré-remplis par le service logistique sur la base des informations retenues par le laboratoire X :

- Nom et adresse du laboratoire (fabricant ou fournisseur) ;
- Excipient(s) concerné(s) par l'analyse de risques et fabriqué(s) sur le site correspondant à l'adresse renseignée.

III.1.3.2 GESTION DES REPONSES ET DES RELANCES

Les fabricants / fournisseurs qui sont impliqués dans l'analyse de risques excipient / fabricant – fournisseur et pour lesquels les questionnaires qualité leur ont été adressés peuvent retourner leur(s) réponse(s) soit par mail, soit par courrier postal.

Leur réponse peut prendre différents formats :

- Questionnaire(s) complété(s) ;
- Documentation relative au système qualité du fabricant et / ou fournisseur (sur la base ou non d'auto-questionnaires du type « Site Quality Overview » ou « Self Assessment ») ;
- Pas de retour et / ou absence de documentation pour cause de confidentialité.

En cas d'absence de réponse, des relances sont prévues tous les mois (à M+1, M+2 et M+3).

III.1.3.3 ANALYSE DES QUESTIONNAIRES

L'analyse des questionnaires ou de la documentation qualité relève de la responsabilité du département qualité. Les informations recueillies aideront à évaluer le risque fabricant et / ou fournisseur via l'outil d'analyse de risques décrit dans le § III.1.4 « Créer / adapter un outil d'analyse de risques ».

Lorsque le fabricant / fournisseur ne renvoie pas et / ou ne complète pas le questionnaire créé par le laboratoire X, il peut fournir des auto-questionnaires et / ou de la documentation standardisée reprenant les éléments clefs du questionnaire. Dans ce cas, la démarche adoptée est la suivante :

- Reprendre la trame du questionnaire du laboratoire X de R&D
- Compléter le questionnaire à l'aide de la documentation reçue en mettant en commentaire les éléments qui ont permis de renseigner les réponses
- Si la documentation apportée et / ou une investigation de leur site web ne permet pas de compléter certains points, préciser « no information » en commentaire
- Imprimer le questionnaire. Le signer, dater, viser et inscrire la note associée au risque qui a été attribuée pour ce fabricant et / ou fournisseur dans le tableau d'analyse de risques.

III.1.4 CREER / ADAPTER UN OUTIL D'ANALYSE DE RISQUES

En s'appuyant sur les lignes directrices, le laboratoire X a construit un tableau d'analyse de risques divisé en quatre parties, à savoir :

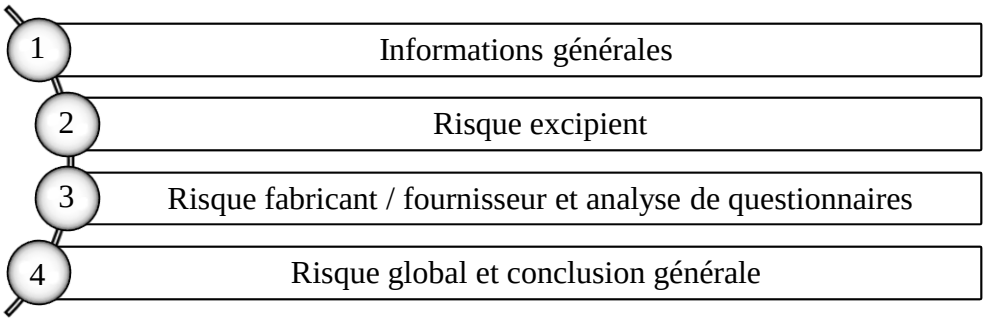

Figure n°09 : Les différentes parties du tableau d'analyse de risques du laboratoire X

Dans la première partie consacrée aux informations générales, on retrouve la liste des excipients à analyser avec pour chacun :

- Son nom commercial ;
- Son numéro de référence interne à l'entreprise ;
- Son fabricant et / ou fournisseur.

La deuxième et la troisième partie du tableau renseignent les notes attribuées à chacune des catégories de critères définies pour l'évaluation des risques excipients et fabricants – fournisseurs *(voir § III.1.4.2 « Création de grilles de cotation et évaluation des profils de risques excipients et fabricants / fournisseurs »).*

Enfin, la dernière partie est le reflet global du résultat de l'analyse de risques pour chaque couple excipient / fabricant – fournisseur afin de définir la stratégie de suivi à mettre en œuvre pour la maîtrise du sourcing excipient.

Remarque :
Parfois, un même excipient peut avoir plusieurs « sourcings » : c'est-à-dire qu'il peut être approvisionné via différentes chaînes d'approvisionnement. Dans ce cas, cela génère des doublons dans le tableau d'analyse de risques pour un même excipient.
Par exemple, Nipagin M (1ère ligne) : Fabricant = Fournisseur = laboratoire A
Nipagin M (2ème ligne) : Fabricant = laboratoire A ; Fournisseur = laboratoire B

III.1.4.1 S'APPUYER SUR LA PROCEDURE DE GESTION DES RISQUES INTERNE A L'ENTREPRISE

Comme spécifié dans les lignes directrices du 19 mars 2015, la stratégie d'évaluation du risque excipient / fabricant – fournisseur repose sur un outil d'analyse de risques. Il appartient alors à chaque laboratoire d'identifier dans les lignes directrices les facteurs à prendre en considération et de définir ses propres critères qui permettront :

- L'évaluation du profil de risque excipient ;
- L'évaluation du profil de risque fabricant ;
- L'évaluation du profil de risque du couple excipient / fabricant.

Ceci doit être en accord avec la démarche globale d'analyse de risques définie en interne selon les exigences ICH Q9.

La méthodologie d'analyse de risques du laboratoire X est décrite dans la procédure générale de gestion du risque qualité, et fait partie de son Système de Management de la Qualité (SMQ).

L'analyse de risques telle que proposée par le laboratoire X s'appuie sur une définition du risque basée sur l'évaluation de 2 critères, à savoir :

- L'impact **S** (Severity) et ;
- La probabilité **P** (Probability) d'apparition du risque.

Chacun de ces deux critères S et P sont côtés de 1 à 4 *(voir § III.1.4.2 « Création de grilles de cotation et évaluation des profils de risques excipient et fabricant / fournisseur »).* La multiplication de P par S *(voir figure n°10 « Détermination de P*S »)* permet l'obtention d'une note (valeurs allant de 1 à 16) pour laquelle quatre niveaux de couleurs (vert – jaune – orange – rouge) sont associés, correspondant aux différents niveaux de risques :

Risk Heat Map				
Probability P Severity S	**1**	**2**	**3**	**4**
4	4	8	12	16
3	3	6	9	12
2	2	4	6	8
1	1	2	3	4

*Figure n°10 : Détermination de P*S*

A l'aide d'une table de conversion et d'un code couleur, le résultat de P*S peut être traduit en Indice de Priorité de Risque (Risk Priority Number = RPN), sur une échelle de valeurs allant de 1 à 4, correspondant à différents niveaux de risques (low / faible – moderate / modéré – major / majeur – high / élevé) *(voir figure n°11 « Conversion de P*S en RPN »)* :

RPN scale		
P*S	**RPN**	**Level of risk**
1-2	1	Low
3-4	2	Moderate
6-9	3	Major
12-16	4	High

*Figure n°11 : Conversion de P*S en RPN*

Selon la valeur que prendra ce RPN, différentes approches de gestion du risque pourront être entreprises.

C'est sur la base de cette méthodologie que l'analyse de risques excipient / fabricant – fournisseur a été établie.

III.1.4.2 CREATION DE GRILLES DE COTATION ET EVALUATION DES PROFILS DE RISQUES EXCIPIENT ET FABRICANT / FOURNISSEUR

Afin de garder la logique d'analyse de risques décrite par le laboratoire et évaluer les critères « S » et « P » du risque excipient et du risque fabricant / fournisseur, il a fallu créer des grilles de cotations adaptées.

1. Risque excipient

Le risque excipient repose sur l'évaluation :

- De l'impact (**S**) lié à la qualité intrinsèque de l'excipient et / ou à l'usage de l'excipient
- Des attributs de l'excipient (**P**)

A chacune de ces catégories, quatre niveaux de cotations sont définis :

1 = faible / rare ; **2** = modéré / improbable ; **3** = majeur / possible ; **4** = élevé / probable

Les lignes directrices définissent explicitement des critères à prendre en compte pour évaluer ce risque :

« Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait préciser les risques pour la **qualité**, la **sécurité** et la **fonction** de chaque excipient depuis sa **source** — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération devraient notamment inclure :

viii) la **complexité de la chaîne d'approvisionnement**

ix) la **stabilité de l'excipient**

x) la **preuve de l'intégrité du conditionnement** » (§ 2.3 des lignes directrices)

« En outre, en ce qui concerne l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait tenir compte des éléments suivants :

ii) la **fonction** de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc.

iii) la **proportion** de l'excipient dans la composition du médicament

v)	les **défauts de qualité** ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau global qu'à celui d'une entreprise locale
vi)	le fait que l'excipient est ou non un **mélange** » (§ 2.4 des lignes directrices)

Pour chaque critère étudié, les acteurs du projet se sont efforcés d'identifier des items pertinents qui puissent être évalués sur la base de la documentation disponible.
Ci-dessous, sont présentées les catégories de critères relatives à l'évaluation de l'impact S et des attributs P de l'excipient. Les grilles de cotation *(voir annexe C)* de chacun de ces critères ont été définies par le département d'Assurance Qualité, en étroite collaboration avec les Unités de Production et de Formulation. Elles ont été construites en s'appuyant sur les exigences des lignes directrices et sur la base de discussions, réflexions et avis issus de réunions multiservices.

Evaluation de l'impact lié à la qualité intrinsèque de l'excipient et / ou à l'usage de l'excipient :

- ✓ Sécurité / Qualité
- ✓ Grade
- ✓ Fonction de l'excipient (1)

} S = moyenne de ces 3 critères

Evaluation des attributs de l'excipient :

- ✓ Intégrité du conditionnement (2)
- ✓ Stabilité de l'excipient (3)
- ✓ Chaîne d'approvisionnement
- ✓ Impact du transport vs conditions de conservation
- ✓ Proportion de l'excipient

} P= moyenne de ces 5 critères

De là peut être calculé le risque excipient (traduit par le **RPN « Potential Risk Material »**) sur la base de la méthodologie décrite dans le § III.1.4.1 « S'appuyer sur la procédure de gestion des risques interne à l'entreprise ».

Ci-dessous, voici trois exemples expliquant le choix des critères définis :

(1)

Exemple 1 : Fonction de l'excipient *Origine de la donnée : Collaboration UF*	Cotation de l'impact S
Agent antimousse – Absorbant	1
Agent acidifiant – Agent alcalinisant – Agent tampon – Agent chélateur – Agent complexant – Humectant – Emollient – Plastifiant – Agent séquestrant – Support solide – Véhicule oléagineux	2
Pigments – Parfums – Base de pommade – Agent raidisseur – Agent viscosant – Agent filmogène – Agent mouillant	3
Agent de conservation antimicrobien – Antioxydant – Agent émulsifiant – Agent solubilisant – Agent de suspension	4

Ces items correspondants au critère « fonction de l'excipient » ont été définis à l'aide :

- Des connaissances à la fois théoriques et pratiques de l'Unité de Formulation ;
- Du document support émis par la Food and Drug Administration (FDA) listant les catégories de fonctions des excipients.

Remarque :

Lorsqu'un excipient entre dans la formulation d'un médicament, celui-ci peut prendre plusieurs fonctions. Dans ce cas, c'est la fonction « worst case » (donc cotée comme la plus à risque) qui est retenue pour l'évaluation du critère « fonction de l'excipient ». En revanche, l'évaluation du critère « proportion de l'excipient » est dépendante de la fonction qui est attribuée à l'excipient (analyse en tandem). Si plusieurs possibilités quantitatives se présentent, on se place également dans le cas du « worst case ».

(2)

Exemple 2 : Intégrité du conditionnement *Origine de la donnée : fiche de réception des matières*	Cotation des attributs P
Flacon en verre avec bague d'inviolabilité, Fût en métal ou plastique avec bouchon vissé, scellé	1
Carton avec sachet PE à l'intérieur	2
Sac papier, thermocollé	3
Flacon, Bidon sans bague d'inviolabilité (bouchon simplement vissé)	4

Ces items correspondants au critère « intégrité du conditionnement » ont été définis au moyen :

- De l'inventaire de tous les conditionnements possibles lors de la réception d'une matière première chez le laboratoire X ;
- Du classement de ces contenants en 4 familles en cotant à 1 ceux qui assureraient une meilleure intégrité de la matière.

(3)

Exemple 3 : Stabilité de l'excipient *Origine de la donnée : conditions de stockage définies dans l'outil de gestion de production*	Cotation des attributs P
Date de péremption formelle	1
Date de retest mentionnée > 2ans	2
Date de retest < 2 ans	3
Date de retest < 6 mois ou inconnue	4

Ces items correspondants au critère « stabilité de l'excipient » ont été définis sur la base du raisonnement suivant :

- On considère qu'un fournisseur qui donne une date de péremption formelle maîtrise la stabilité de sa matière avec un faible risque de dégradation de l'excipient durant la période de validité définie : cotation à 1 ;
- Une date de retest signifie que le fournisseur a connaissance de la stabilité de sa matière première jusqu'à la Date Limite d'Utilisation (DLU) mais ne sait pas prédire son comportement pour une durée allant au-delà. On peut penser que plus la date de retest est rapprochée dans le temps, moins le fournisseur maîtrise la stabilité de l'excipient d'où une cotation plus sévère à 4.

2. Risque fabricant / fournisseur

Le risque fabricant / fournisseur repose sur l'évaluation :

- De l'impact (**S**) lié aux activités du fabricant / fournisseur
- Du système qualité du fabricant / fournisseur (**P**)

A chacune de ces catégories, quatre niveaux de cotations sont définis :

1 = faible / rare ; **2** = modéré / improbable ; **3** = majeur / possible ; **4** = élevé / probable

Ci-dessous, voici l'extrait des lignes directrices qui a aidé à construire les critères relatifs au profil de risque fournisseur et fabricant :

« Après la détermination des BPF appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les BPF requises, d'une part, et les **activités et capacités du fabricant** de l'excipient, d'autre part » (§3.1 des lignes directrices)

« Il y a lieu de prendre en considération la **certification des systèmes de qualité et / ou des BPF obtenue** par le fabricant de l'excipient **ainsi que les normes** en fonction desquelles elle a été octroyée » (§3.3 des lignes directrices)

Ci-dessous, sont détaillées les catégories de critères relatives à l'évaluation de l'impact S lié aux activités du fabricant / fournisseur et de leur système qualité formalisé par la probabilité P. Les grilles de cotation *(voir annexe D)* de chacun de ces critères ont été définies par le département d'Assurance Qualité.

L'évaluation de chacun de ces critères sera basée sur le retour de questionnaires qualité *(voir § III.1.3 « Développer une stratégie d'évaluation fabricant / fournisseur »)* adressés à chacun des maillons de la chaîne d'approvisionnement de ces matières premières.

Evaluation de l'impact lié aux activités du fabricant / fournisseur :

- ✓ Impact S fabricant
- ✓ Impact S fournisseur (1)

} S fabricant et / ou S fournisseur

Evaluation du système qualité du fabricant / fournisseur :

- ✓ Environnement qualité P fabricant (2)
- ✓ Environnement qualité P fournisseur (2)

} P fabricant et / ou P fournisseur

De là peut être calculé le risque fabricant et / ou fournisseur (traduit par le **RPN « Potential Risk Supplier »** obtenu en faisant la moyenne de P*S fabricant et P*S fournisseur) sur la base de la méthodologie décrite dans le § III.1.3.1 « Création & envoi de questionnaires qualité aux fabricants / fournisseurs ».

A titre d'exemple, le raisonnement qui a conduit à l'élaboration des grilles des cotations notées (1) et (2) pour l'évaluation des risques S et P est détaillé ci-après :

(1)

Exemple 1 : Impact S fournisseur *Origine de la donnée : questionnaires fournisseurs*	Cotation de l'impact S
Achat / revente	1
Stockage – distribution	2
Fractionnement de palettes sans ouverture des contenants / étiquetage	3
Re-packaging de l'excipient – changement n° de lot / DLU	4

Ces items correspondants au critère « Impact S fournisseur » ont été définis en s'attachant au rôle du fournisseur dans les différents schémas de chaînes d'approvisionnement :

- Moins il y a d'opérations sur la matière première, moins la matière première risque d'être exposée à l'environnement extérieur et le risque de détériorer sa qualité est moindre : cotation à 1 ;
- En revanche, lorsque le fournisseur effectue plusieurs activités sur la matière première (fractionnement, reconditionnement ou changement du numéro de lot), on peut penser que la matière première est plus à même d'être source de mélanges ou d'anomalies (identification, qualité, …) : cotation à 4.

(2)

Exemple 2 : Environnement qualité P fabricant / fournisseur *Origine de la donnée : questionnaires fabricants & fournisseurs*	Cotation du système qualité P
Certificat GMP / FDA / EXCiPACT / IPEC / EFfCi	1
Système Qualité en place / Engagement de respect des principes de la certification EXCiPACT	2
Certification ISO 9001 / Certificat food grade / ou environnement cosmétique avec système qualité satisfaisant	3
Environnement cosmétique et / ou pas d'info sur le système qualité en place et / ou pas satisfaisant	4

Ces items correspondants au critère « Environnement qualité P fabricant / fournisseur » ont été définis à partir de l'inventaire des guidelines applicables pour la fabrication de ces matières premières :

- On cote à 1 les établissements avec un système qualité en place plus restrictif en termes d'exigences. En effet, on considère que l'indice de confiance est fort pour un établissement certifié GMP ou répondant aux guides spécifiques des excipients et produits cosmétiques ;
- En revanche, la cotation est plus sévère pour un établissement certifié ISO 9001 puisque le champ d'exigences du référentiel normatif est plus large et peut s'appliquer globalement à tous les secteurs d'activités (automobile, …).

III.1.4.3 EVALUATION DU PROFIL DE RISQUE DU COUPLE EXCIPIENT / FABRICANT – FOURNISSEUR : CALCUL DU RISQUE GLOBAL ET SUIVI DANS LE TEMPS DE L'ANALYSE DE RISQUES

A partir des RPN « Potential Risk Material » et RPN « Potential Risk Supplier » traduisant respectivement les risques excipients et fabricants – fournisseurs *(voir § III.1.4.2 « Création de grilles de cotation et évaluation des profils de risques excipient et fabricant / fournisseur »)*, le profil de risque de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur peut être évalué via le calcul du **RPN « Global Risk ».**

Ci-dessous, la méthodologie pour le calcul du risque global **(RPN « Global Risk »)** :

1. Reprendre les résultats (« low » - « moderate » - « major » - « high ») :

- RPN « Potential Risk Material »
- RPN « Potential Risk Supplier »

2. Puis, lecture croisée dans la table ci-dessous :

		RPN « Potential Risk Material »			
		Low	**Moderate**	**Major**	**High**
RPN « Potential Risk Supplier »	**High**	4	8	8	16
	Major	3	6	9	12
	Moderate	2	4	6	8
	Low	1	2	3	4

3. Et traduction du résultat en RPN « Global Risk » avec le niveau de risque associé du couple excipient / fabricant-fournisseur :

RPN scale		
P*S	**RPN**	**Level of risk**
1-2	1	Low
3-4	2	Moderate
6-9	3	Major
12-16	4	High

4. Le score final est reporté dans l'analyse de risques avec, si besoin, la mise en place d'actions de maîtrise / réduction du risque.

III.1.4.4 MESURES D'ATTENUATION DU RISQUE

En fonction du score final obtenu dans l'analyse de risques, qui traduit le risque associé à un couple excipient / fabricant – fournisseur, il existe plusieurs issues :

- Le risque est faible à modéré : pas d'action entreprise
- Le risque est majeur à élevé : plusieurs mesures d'atténuation du risque sont envisageables. Ci-dessous, voici une liste non exhaustive d'actions pouvant être entreprises (le choix sera orienté selon l'origine du risque) :
  - ✓ **Sous-traitance d'analyses** : S'il existe une sous-traitance des analyses laboratoire, il est souhaitable de re-challenger les laboratoires de contrôle, de revoir le type d'analyses sous traitées et d'évaluer si les analyses sous-traitées doivent être partielles ou totales ;
  - ✓ **Choix des excipients** : L'Unité de Formulation (UF) prendra garde, si deux excipients sont comparables pour leur utilisation dans une formulation, de choisir celui qui est coté comme « le moins à risque », sur la base du travail d'analyse de risques réalisé en amont.

- ✓ **Chaîne logistique** : Si l'un des maillons de la chaîne d'approvisionnement élève le niveau de risque, l'Unité de Formulation (UF) s'efforcera, dans la mesure du possible, de changer de sourcing fabricant et / ou fournisseur voire de s'approvisionner soit directement chez le fabricant, soit de limiter le nombre d'acteurs dans la chaîne d'approvisionnement en « shuntant » le(s) maillon(s) (fournisseurs) qui aurai(en)t un système qualité défaillant. Cela revient à commander les matières premières aux fabricants et / ou fournisseurs ayant un système de qualité fiable, selon les résultats d'analyse des questionnaires.
- ✓ **Audits** : Si des fabricants et / ou fournisseurs sont identifiés comme « à risques », le service d'Assurance Qualité (AQ) pourra planifier des dates d'audits sur site pour réévaluer le système qualité mis en place.

III.1.4.5 MAINTIEN DE L'OUTIL D'ANALYSE DE RISQUES

A noter, le chapitre 4 des lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque spécifie qu'un « examen continu des risques » doit être mené une fois qu'ont été définis à la fois les GMP appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient.

L'analyse de risques telle que construite est un outil d'aide à la prise de décisions (pour le choix ou la supervision qualité des fournisseurs et / ou des excipients par le service formulation) qui se doit d'être réévalué périodiquement. Pour ce faire, le laboratoire X a choisi :

- Tous les 4 ans pour chaque couple excipient / fabricant – fournisseur pour lesquels le RPN « global » est inférieur à 3 et dans le cas où la conclusion apportée n'exige pas d'action particulière ;
- Tous les 2 ans pour les couples excipient / fabricant – fournisseur avec un RPN ≥ 3.

De plus, chaque nouvelle référence d'excipient entrant dans la formulation de nouveaux médicaments devra faire l'objet d'une évaluation au travers de l'outil d'analyse de risques.

La maintenance de ce système a été formalisée dans le Système de Management de la Qualité sous la forme d'une instruction qui explique :

- Comment l'analyse de risques est construite ;
- Quelles sont les responsabilités associées ;
- Quelles sont les actions à mener pour l'implémenter sur du long terme.

III.1.4.6 TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE

La maîtrise de cet outil requiert les compétences des différents départements (Assurance Qualité, Unité Pharmaceutique, Unité de Formulation) d'où la création d'un groupe de travail pour l'implémentation et le suivi de l'analyse de risques.

Les missions de ce groupe sont :

- Définir la liste des excipients à analyser ;
- Définir les catégories de critères d'évaluation du risque excipient / fabricant - fournisseur et leurs niveaux de cotation ;
- Construire des questionnaires qualité sur la base des exigences réglementaires pour l'évaluation du risque fabricant et / ou fournisseur ;
- Envoi des questionnaires ;
- Retour – Analyse – (Relance si nécessaire) des questionnaires (1).

(1) : La collaboration avec le service logistique est essentielle pour la gestion des envois et relances des questionnaires. En effet, leur base de données regroupe à la fois les coordonnées des fabricants et / ou fournisseurs des excipients utilisés dans les formulations dites « GMP » et les interlocuteurs / points contacts à qui s'adresser pour l'envoi des questionnaires. De cette manière, l'échange est plus favorable à un retour de la part des fournisseurs plutôt que d'utiliser une adresse e-mail du type « service client » ou des formulaires contacts en ligne.

III.1.5 FAIRE L'INVENTAIRE DES DOCUMENTS SUPPORTS

Après avoir défini les différentes catégories de critères et grilles de cotation de l'analyse de risques *(voir § III.1.4.2 « Création de grilles de cotation et évaluation des profils de risques excipient et fabricant / fournisseur »),* il est nécessaire de faire un état des lieux de la documentation pour savoir où trouver les informations requises pour coter ces critères.

En effet, certains critères relatifs à l'évaluation du risque excipient, fabricant et / ou fournisseur sont directement évaluables au travers des données disponibles au sein du laboratoire X. Par exemple, le critère « Sécurité » peut être évalué au travers des Fiches de Données de Sécurité (FDS) disponibles informatiquement ou dans des classeurs dédiés.

III.2 EXEMPLE D'APPLICATION DE L'EVALUATION DES COUPLES EXCIPIENT / FABRICANT - FOURNISSEUR SELON LA METHODOLOGIE DEVELOPPEE PAR LE LABORATOIRE X

Dans ce chapitre, seront présentés les premiers résultats obtenus par le laboratoire X qui souhaite s'aligner avec les lignes directrices visant à maîtriser les excipients au travers de leur chaîne d'approvisionnement. Ce travail permettra de définir quelles actions mettre en œuvre pour garantir la fiabilité des excipients entrant dans la composition des médicaments fabriqués sur le site pharmaceutique.

III.2.1 EXTRAIT DES RESULTATS

Ce travail d'implémentation de l'analyse de risques au sein du laboratoire X de R&D nécessite l'évaluation de près de 200 couples « excipient / fabricant – fournisseur » (ce qui équivaut à l'analyse de 200 lignes dans l'outil d'analyse de risques). Ci-dessous, seront présentés les premiers résultats (à juin 2016) issus de cette analyse.

Remarque :
Le nombre d'excipients relevant de l'analyse est de 158 : en effet, un même excipient peut avoir différents « sourcings », ce qui générera des doublons dans l'outil d'analyse de risques.
Aussi, 57 fabricants et 35 fournisseurs font l'objet de cette analyse de risques.
Notons qu'un même fabricant ou fournisseur peut approvisionner plusieurs matières. Dans ce cas, l'évaluation du risque fabricant / fournisseur peut s'appliquer pour plusieurs excipients.

III.2.1.1 ETAT DES LIEUX - RETOUR DES QUESTIONNAIRES

Au total, 266 questionnaires ont été envoyés aux fabricants et fournisseurs. En effet,

- A minima, un questionnaire fabricant « Manufacturer information » par excipient si le fournisseur est lui-même le fabricant de l'excipient ;
- A défaut, un questionnaire fournisseur « Supplier information » si la chaîne d'approvisionnement implique un acteur supplémentaire.

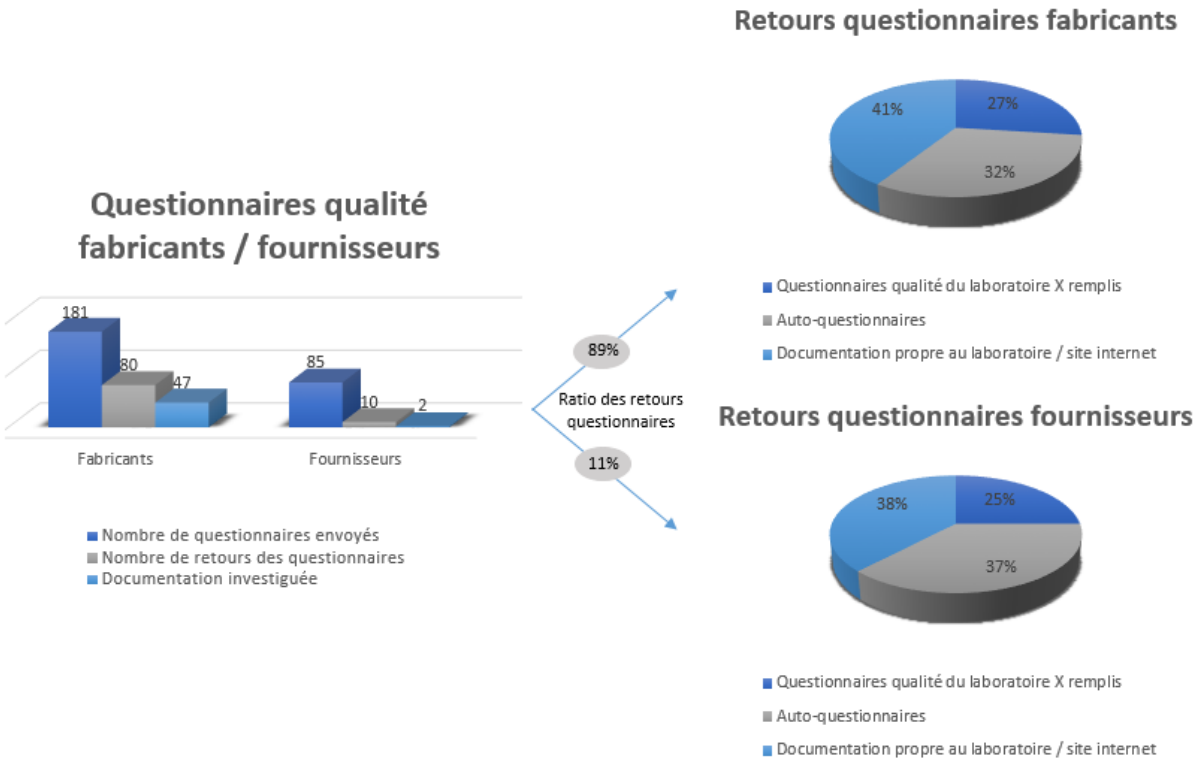

Figure n°12 : Etat des lieux du retour des questionnaires

Les résultats montrent que le taux de retour des questionnaires fabricants est encourageant puisque proche de 90% si l'on tient compte du ratio des retours fabricants (80) parmi l'ensemble des retours (fabricants + fournisseurs) (80 + 10). En revanche, le faible taux de retour des questionnaires fournisseurs (10%) souligne le fait qu'il faut concentrer les moyens sur la relance des questionnaires fournisseurs.

L'autre constat issu des retours questionnaires porte sur le type de documentation fournie qui est, dans les deux cas :

- Pour 1/3, de la documentation propre au fabricant ;
- Pour un autre 1/3, des auto-questionnaires issus de « packages » du type « Site Quality Overview » ou « Self Assessment » ;
- Pour le 1/3 restant, les questionnaires du laboratoire X entièrement remplis.

Cela signifie que dans 2/3 des cas, l'investigateur des données est amené à compléter lui-même le questionnaire du laboratoire X sur la base des informations fournies.

Des efforts restent à fournir pour maximiser le taux de réponses puisque la cotation des critères permettant de déterminer le risque fabricant / fournisseur (RPN « Potential Risk Supplier ») s'appuie sur le résultat de l'analyse des questionnaires.

III.2.1.2 ETAT DES LIEUX - ANALYSE DE RISQUES

Pour juger de l'état d'avancement de l'implémentation de l'analyse de risques, des indicateurs ont été établis :

100 %	Cotation de l'ensemble des critères (RPN Global Risk défini)
90 %	Un ou deux critères de cotation non évalué
50 %	RPN Potential Risk Material évalué / RPN Potential Risk Supplier à déterminer

En effet, les efforts fournis pour compléter l'analyse de risques ne sont pas nécessairement focalisés sur un même couple excipient / fabricant – fournisseur. Du fait du nombre important de critères à coter et d'un point de vue organisationnel, le raisonnement est axé « par critère », d'où une évaluation partielle de certains couples.

Voici les résultats présentés en Juin 2016 (sachant qu'une ligne = un couple excipient / fabricant – fournisseur) :

28 lignes complétées à 100% ;
24 lignes complétées à 90%.
Pour un total de 194 lignes dans le tableau d'analyse de risques

5 lignes identifiées comme nécessitant un suivi particulier (RPN Global Risk à 3)

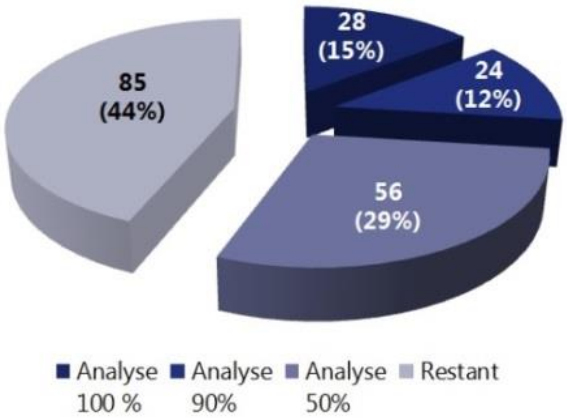

Figure n°13 : Etat des lieux de l'analyse de risques

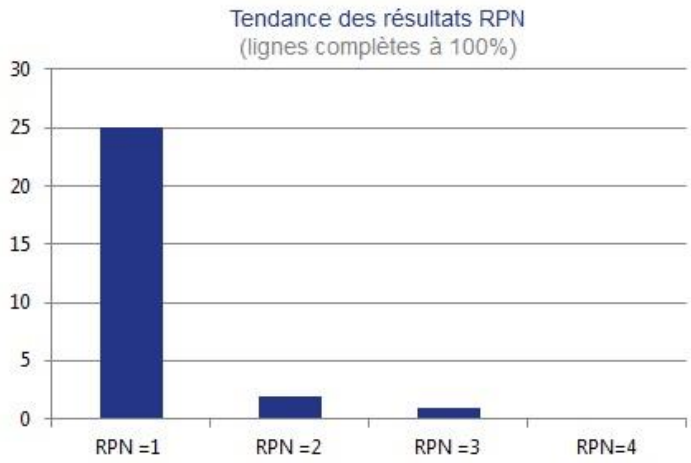

Figure n°14 : Résultats RPN Global Risk – juin 2016 - (lignes complètes à 100%)

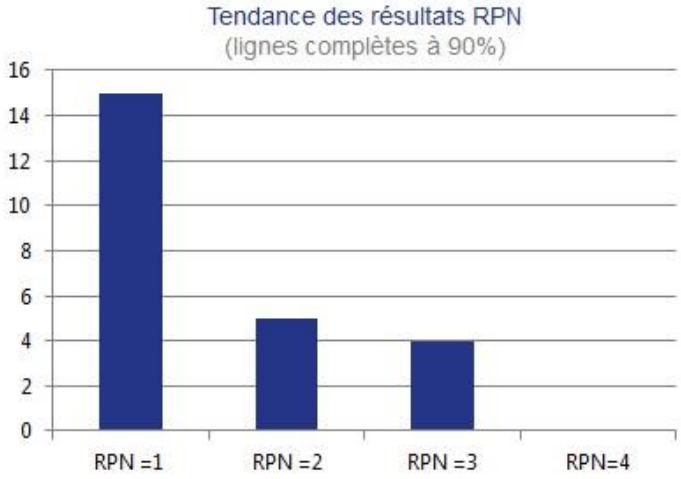

Figure n°15 : Résultats RPN Global Risk – juin 2016 - (lignes complètes à 90%)

La tendance des premiers résultats fait ressortir quelques couples excipients / fabricants – fournisseurs avec un RPN « Global Risk » à 3 donc considéré comme majeur (« major »).

Le rationnel qui permettrait d'expliquer ces résultats s'appuie sur les faits suivants :

- Une chaîne d'approvisionnement complexe ;
- Des critères « fonction » & « proportion » pénalisants car cotés à 4 de par les propriétés de l'excipient dans la formulation ;
- Des fabricants revendiquant leurs matières premières comme ingrédients cosmétiques, impactant sur le critère « grade » ;
- Des sites fabricants certifiés uniquement ISO 9001 ;
- Des problèmes de confidentialité fabricant obligeant à coter à 4 le critère « environnement qualité P fabricant ».

Si l'on s'attarde sur les analyses qui n'ont pas été finalisées (analyses à 50% & 90%), plusieurs critères ressortent comme difficilement évaluables :

Pour le calcul du RPN « Potential Risk Material » :

- « intégrité du conditionnement ».

[La cotation de ce critère repose sur la consultation des fiches de réception des matières mises à disposition à l'Unité de Production. Toutefois, l'analyse remontant à 5 ans en arrière, et compte tenu des acivités de développement du site, certaines matières n'ont pas été utilisées depuis 2011 et les données relatives à l'intégrité du lot à réception sont archivées. Une collaboration avec l'équipe de l'UP permettra d'accéder à ces informations.]

Pour le calcul du RPN « Potential Risk Supplier » :

- « impact S fournisseur » ;
- « environnement qualité P fournisseur ».

[La cotation des critères permettant de déterminer ce RPN « Potential Risk Supplier » s'appuie majoritairement sur le résultat de l'analyse des questionnaires. Comme présenté dans le § III.2.1.1 « Etat des lieux - retour des questionnaires », le taux de retour des questionnaires « Supplier information » est très faible (de l'ordre de 10%), donc bloquant pour l'analyse.

Des relances, par mail ou téléphone, sont planifiées pour obtenir ces informations nécessaires à l'évaluation des fournisseurs.]

III.2.1.3 EXEMPLE PRATIQUE : CARBOPOL 980 NF

La démarche à suivre est la suivante :

1. Calcul du risque excipient (RPN « Potential Risk Material »)

1.1 Cotation des risques

1.1.1 Impact (S)

Potential Risk Material			
Sécurité / Qualité	Grade	Fonction	S
1	1	3	2

S = (1+1+3) / 3

- **Sécurité / Qualité :** « origine synthétique »
- **Grade :**« MP pharma, évaluée selon la Ph.Eur »
- **Fonction :** « agent viscosant »

1.1.2 Probabilité (P)

Potential Risk Material					
Intégrité du condition - nement	Stabilité de l'excipient	Chaîne d'approvision – nement	Impact transport vs cond. de conservation	Proportion de l'excipient	P
2	1	1	1	1	1

P = (2+1+1+1+1) / 5

- **Intégrité du conditionnement :** « carton avec sache PE à l'intérieur »
- **Stabilité de l'excipient :** « date de péremption formelle »
- **Chaîne d'approvisionnement :** « L'excipient provient du fabricant directement »
- **Impact transport vs conditions de conservation :** « 12 – 25 °C »
- **Proportion de l'excipient :** « ≤ 1% »

1.2 RPN « Potential Risk Material »

Risk Heat Map				
Probability P Severity S	**1**	**2**	**3**	**4**
4		8	12	16
3		6	9	12
2	2	4	6	8
1	1	2	3	4

RPN scale		
P*S	**RPN**	**Level of risk**
1-2	1	Low
3-4	2	Moderate
6-9	3	Major
12-16	4	High

Potential Risk Material				
P	S	P*S	Valeur RPN	Résultat RPN
1	2	2	1	Low

P*S = 2 et RPN = 1 « low risk »

2. Calcul du risque fabricant / fournisseur (RPN « Potential Risk Supplier »)

2.1 Cotation des risques

2.1.1 Risque fournisseur (RPN Supplier)

Pour cet excipient, le fournisseur est également le fabricant de cette matière. On ne remplit pas les colonnes S et P ; la mention « non applicable NA » apparaît à la place du résultat :

RPN Supplier				
P	S	P*S	Valeur RPN	Résultat RPN
-	-	0	NA	NA

2.1.2 Risque fabricant (RPN Manufacturer)

2.1.2.1 Impact (S) & Probabilité (P)

RPN Manufacturer				
P	S	P*S	Valeur RPN	Résultat RPN
2	1	2	1	Low

- P **système qualité du fabricant** = 2 car « Système qualité en place / Engagement de respect de la certification EXCiPACT »
- S **impact lié aux activités du fabricant =** 1 car « Pas d'alerte enregistrée »

Risk Heat Map				
Probability P Severity S	1	2	3	4
4	4		12	16
3	3		9	12
2	2		6	8
1		2	3	4

RPN scale		
P*S	RPN	Level of risk
1-2	1	Low
3-4	2	Moderate
6-9	3	Major
12-16	4	High

P*S = 2 et RPN = 1« low risk »

2.2 RPN « Potential Risk Supplier »

Comme le fournisseur est lui-même le fabricant, RPN « Potential Risk Supplier » = RPN Manufacturer :

Potential Risk Supplier		
Moyenne des P*S	Valeur RPN	Résultat RPN
2	1	Low

3. Calcul du RPN « Global Risk »

3.1 Reprendre les résultats

- RPN « potential risk material » = « low risk »
- RPN « potential risk supplier » = « low risk »

3.2 Lecture croisée dans la table ci-dessous

		RPN « Potential Risk Material »			
		Low	**Moderate**	**Major**	**High**
RPN « Potential Risk Supplier »	**High**		8	8	16
	Major		6	9	12
	Moderate		4	6	8
	Low	1	2	3	4

3.3 Traduire le résultat en RPN « Global Risk »

RPN scale		
P*S	**RPN**	**Level of risk**
1-2	1	Low
3-4	2	Moderate
6-9	3	Major
12-16	4	High

Global Risk		
Risque potentiel	Valeur RPN	Résultat RPN
1	1	Low

3.4 Conclure

Conclusion
RPN global faible. Critère pénalisant : fonction de l'excipient. Engagement du respect des principes de l'IPEC PQG par le fabricant (laboratoire [redacted]). Très bon système qualité. Analyse faite pour le site [redacted] en Belgique. Transposable au site de [redacted] aux USA.

III.2.2 Actions mises en œuvre

Les premiers résultats issus de l'analyse de risques du laboratoire X ont permis de définir un plan d'action visant à optimiser la qualité des excipients entrant dans la formulation des médicaments à usage clinique *(voir § III.1.4.4 « Mesures d'atténuation du risque »).* Dans ce cas précis, le RPN global est faible et n'engage pas de plan d'action.

III.3 Discussion & difficultes rencontrees a la mise en œuvre de l'analyse de risques

Certaines difficultés ont pu être rencontrées pour mettre en place cet outil d'analyses de risques. En effet, sa construction est basée sur un rationnel issu de discussions mêlant différents corps de métiers ne portant pas tous le même regard sur la problématique. Aussi, la mise en place d'un tel outil requiert de la rigueur et de l'organisation. Premièrement, nous allons développer quels types de difficultés ont été soulevés chez le laboratoire X et deuxièmement, nous explorerons comment a été appréhendée la problématique du côté fournisseur d'excipients.

III.3.1 Retour d'experience du laboratoire X, fabricant de medicaments en vue d'essais cliniques

Des points positifs sont ressortis de cet exercice d'analyse de risques, avec notamment une meilleure connaissance de la chaîne d'approvisionnement des excipients entrant dans la formulation des médicaments utilisés en vue des essais cliniques et la mise en lumière de certaines matières premières nécessitant un suivi plus approfondi. Toutefois, plusieurs difficultés à la mise en œuvre de l'outil ont été remontées :

1. **Collaboration, formation et sensibilisation**

La mise en œuvre de l'analyse de risques est un travail conséquent qui nécessite des compétences multiples et donc le support d'autres services que le département de l'Assurance Qualité. C'est pourquoi une collaboration entre le département d'Assurance Qualité et les services supports tels que le service logistique, l'unité de formulation, l'unité pharmaceutique et le développement analytique a été déterminante dans l'avancement du projet. Toutefois, certains des collaborateurs du projet ne font pas partie de l'Etablissement Pharmaceutique X de R&D (l'Unité de Formulation) et ne sont pas accoutumés à la réalisation de ce type d'analyse de risques. Un support en formation et accompagnement a donc été nécessaire afin notamment de rappeler l'intérêt du travail en se rapportant à l'exigence réglementaire.

2. **Grilles de cotation**

La création d'un outil prenant en compte l'ensemble des exigences des référentiels tout en restant cohérant avec la procédure de gestion des risques propre au laboratoire X (avec l'établissement des critères sur une échelle à 4 niveaux) n'est pas un exercice facile. C'est pourquoi les critères de

cotations de cette analyse de risques ont pu évoluer au cours de l'implémentation des données dans l'outil.

Pour exemple :

- Redéfinition des critères de la grille de cotation « intégrité du conditionnement » : les critères initialement établis n'étaient pas adaptés pour la cotation au regard des informations exploitables dans les fiches de réception des matières premières ;
- Ajout d'un critère « grade » qui aidera à déterminer quelles sont les GMP excipients à appliquer : les matières premières pharmaceutiques, évaluées selon la Pharmacopée Européenne seront cotées comme étant le « moins à risques » puisque répondant aux référentiels les plus restrictifs en termes de qualité. A contrario, les matières premières de statut cosmétique devront faire l'objet d'une surveillance plus poussée.

3. Relances questionnaires & Retours

La détermination du risque fabricant / fournisseur est un travail questionnaire – dépendant : sans retour de la part des fabricants et / ou fournisseurs, l'analyse de risques ne pourra pas être complétée à 100%.

Plusieurs difficultés liées aux retours des questionnaires ont été rencontrées :

- Référence matière propre au fabricant : être certain que la documentation reçue est applicable à l'excipient à analyser ;
- Plusieurs sites de production pour un même fabricant : déterminer quelles matières premières ont été produites sur quels sites pour juger du système qualité ;
- Compléter la trame des questionnaires sur la base de la documentation fournie : « piocher l'information » ;
- Relance des questionnaires : recontacter les fabricants et / ou fournisseurs.

Cette gestion des relances et des retours demande à la fois du temps, des compétences organisationnelles et une bonne approche relationnelle avec les fabricants / fournisseurs.

III.3.2 RETOUR D'EXPERIENCE DU FOURNISSEUR D'EXCIPIENTS Y

Les lignes directrices du 19 mars 2015 concernent en premier lieu les laboratoires titulaires d'une autorisation de fabrication des médicaments *(voir § II.2.5 « Réglementation des excipients »).* Mais, leur publication par la Commission Européenne a bien évidemment des répercussions sur les principaux acteurs de la chaîne d'approvisionnement de ces matières premières : les fabricants et / ou fournisseurs d'excipients.

En effet, ces derniers doivent être en mesure de satisfaire les attentes des industriels du médicament et des autorités de santé en développant un Système de Management de la Qualité sur la base d'un modèle qui reprenne les grandes lignes du référentiel des GMP. A ce titre, les fabricants et / ou fournisseurs d'excipients peuvent se référer au guide EXCiPACT, un standard de « bonnes pratiques » édité par des experts de l'industrie sous l'initiative d'IPEC Europe *(voir § II.3 « Standardisation des exigences réglementaires « excipients » : approche industrielle »).*

Ci-dessous, est présentée la stratégie développée par un fournisseur d'excipients Y, leader mondial dans la production d'ingrédients pharmaceutiques d'origine naturelle :

1. Veille réglementaire et prise de connaissance des lignes directrices du 19 mars 2015
2. Communication client
3. Mise à jour de la documentation qualité sur la base de guides normatifs
4. Répondre aux demandes clients

III.3.2.1 VEILLE REGLEMENTAIRE ET PRISE DE CONNAISSANCE DES LIGNES DIRECTRICES DU 19 MARS 2015

Le fournisseur d'excipients Y s'oblige à faire de la veille réglementaire pour adapter ses pratiques par rapport à la réglementation en vigueur et ainsi répondre favorablement aux demandes de ses clients.

III.3.2.2 COMMUNICATION CLIENT

Vu le délai relativement restreint (1 an) pour une mise en application de ces lignes directrices par les industriels du médicament via le développement d'un outil d'analyse de risques, il était nécessaire pour le fournisseur d'excipients Y de rassurer ses clients. Pour les accompagner dans leur démarche d'évaluation des risques associés à leurs ingrédients, le fournisseur a diffusé une note informative auprès de ses clients. Son contenu spécifie l'ensemble des documents qualité jugés nécessaires pour cette évaluation et pouvant être fournis sur demande : fiches techniques des produits, déclaration de qualité du produit, questionnaires fournisseurs, certificats de conformité aux normes ISO, au guide EXCiPACT, au référentiel IPEC-PQG, …

III.3.2.3 MISE A JOUR DE LA DOCUMENTATION QUALITE SUR LA BASE DE REFERENTIELS NORMATIFS

Ces lignes directrices ont, dans un premier temps, conduit le fournisseur d'excipients Y à standardiser sa documentation qualité pour répondre aux questions les plus fréquentes des clients du secteur pharmaceutique :

- Système qualité en place : selon quel(s) référentiel(s) réglementaire(s) ou normatif(s) ?
- Documentation qualité : Manuel Qualité ? Procédures pour la maîtrise des processus, des changements, des non conformités, des réclamations clients, … ?
- Types de matières premières fabriquées / manipulées : principes actifs, excipients, ingrédients cosmétiques, … ?
- Types d'opérations réalisées sur site ou sous-traitées : fabrication, analyses, stockage, … ?

Dans un deuxième temps, et pour répondre aux nombreuses demandes clients et respecter leur engagement, le fournisseur d'excipients Y a décidé de mettre en place l'Excipient Information Package de l'IPEC en remplacement de sa documentation qualité standardisée « maison ».

« Excipient Information Package » (52) : ce document est le résultat d'une réflexion menée par les associations IPEC Europe et IPEC Americas et décrit la méthodologie à mettre en œuvre par les fabricants et / ou distributeurs d'excipients pharmaceutiques pour mettre à disposition des clients, acheteurs et utilisateurs de ces matières premières, un ensemble de documents dit « package » sous forme de formulaires dits « templates » qui renseignent l'ensemble des données relatives à :

- L'excipient pharmaceutique en tant que tel ;
- L'environnement dans lequel il a été produit ;
- L'acteur de la chaîne logistique fournissant la matière première.

Finalement, cette « trame généralisée » permet aux fournisseurs d'excipients (fabricants et / ou distributeurs) de répondre facilement et rapidement aux demandes clients sans s'attacher à répondre à de multiples questionnaires non standardisés (trop vagues ou trop spécifiques) générant une perte de temps et de ressources.

Toutefois, en aucun cas cet ensemble de documents n'est en mesure de remplacer un audit sur site.

D'un point de vue ressource et contrainte planning, la mise en place de l'Excipient Information Package chez le fournisseur d'excipients Y a fait l'objet d'un contrat professionnel sur un an environ pour établir cette nouvelle documentation sur l'ensemble de leur gamme de produits.

III.3.2.4 REPONDRE AUX DEMANDES CLIENTS

La mise en place de l'Excipient Information Package a permis d'harmoniser et de rendre plus précises les réponses aux clients, limitant ainsi les questions (gain de temps pour le fournisseurs) et leur apportant un délai de réponse satisfaisant (satisfaction client).

Finalement, cette stratégie développée par le laboratoire Y a permis d'entretenir une relation de confiance entre le fournisseur et le client en ne constituant pas un élément bloquant pour implémenter l'analyse de risques et ainsi répondre implicitement aux demandes des autorités réglementaires.

CONCLUSION

Bien que les exigences des lignes directrices relatives aux GMP excipients ne soient pas opposables aux activités de développement, le laboratoire X de R&D a fait le choix de développer une méthodologie de mise en œuvre d'un outil d'analyse de risques autour de ses excipients utilisés pour la fabrication d'Investigational Medicinal Products (IMP) à usage clinique.

Dans cet exemple précis, le laboratoire X a développé un outil d'analyse de risques en accord avec sa démarche globale d'analyse de risques définie en interne qui reprend les principes de la méthodologie « AMDEC » telle que décrite dans l'ICH Q9.

Afin d'évaluer le niveau de risque de chaque couple excipient / fabricant – fournisseur (impliquant l'évaluation de près de 200 excipients et d'une centaine de fabricants et / ou fournisseurs), le laboratoire X a créé des grilles de cotation qui tiennent compte des critères les plus pertinents au regard de ses activités.

En fonction du risque associé à chaque couple excipient / fabricant – fournisseur, le laboratoire a prévu des mesures d'atténuation du risque spécifiques quant à l'origine du risque. Par exemple, il peut s'agir d'un changement d'excipient au sein de la formulation d'un médicament ou encore de la mise en place d'audits plus rapprochés chez le fournisseur d'excipients.

Pour continuer à garantir que le niveau de GMP, défini pour chacun des excipients utilisés pour la fabrication d'Investigational Medicinal Products (IMP), est adéquat, le laboratoire X prévoit le

maintien de l'outil d'analyse de risques dans le temps. Cette réévaluation périodique est définie en fonction du niveau de risque global calculé au moyen de l'outil d'analyse de risque et concerne également chaque nouveau couple excipient / fabricant – fournisseur.
La construction, l'implémentation et le suivi de ce nouvel outil d'analyse de risques ont nécessité la mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire. La mise en place de l'outil a fait émerger un certain nombre de difficultés pratiques, en particulier un taux important de non-réponses des fournisseurs nécessitant des relances multiples.

En contrepoint, nous avons recueilli le témoignage du fournisseur d'excipients Y, leader mondial dans la production d'ingrédients pharmaceutiques d'origine naturelle. Face aux demandes multiples de ses clients, et afin de standardiser sa documentation qualité, ce fournisseur a choisi de mettre en place l'Excipient Information Package de l'IPEC.

Ce travail de mise en place d'un outil d'analyse de risques impose la collaboration des fabricants d'excipients et des industriels du médicament qui devront continuer à travailler ensemble pour aligner leurs démarches. Les premiers retours d'inspection sur ce référentiel, applicable depuis peu, contribueront à standardiser les approches des différentes parties prenantes.

Finalement, le laboratoire X pourra, au quotidien, s'appuyer sur cet outil d'évaluation des risques pour définir ses priorités d'actions et les niveaux de surveillance à adopter pour, *in fine*, garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient se prêtant aux essais cliniques.

CONCLUSION GENERALE

Les excipients pharmaceutiques pouvant représenter plus de 90% du poids de la formule d'un médicament, sont indispensables pour faciliter la mise en forme du principe actif et permettre son administration chez le patient.

Depuis les étapes de Recherche & Développement jusqu'aux étapes de fabrication et de distribution des médicaments, les industriels du médicament doivent être en mesure de garantir un produit sûr pour le patient.
Toutefois, les excipients sont associés à diverses problématiques de santé publique. Parmi elles, on peut citer le constat d'une augmentation significative du nombre de médicaments falsifiés qui est le résultat de la mondialisation des échanges et de la complexification des circuits de distribution des matières premières.

Face à ce phénomène mondial d'émergence des médicaments falsifiés, constituant une menace pour la santé publique, les organes de réglementation européenne ont fait évoluer le cadre réglementaire et législatif auquel l'ensemble du cycle du médicament est soumis.

Ceci passe, en tout premier lieu, par la naissance d'une directive contre les médicaments falsifiés « Falsified Medicines Directive » qui vise à maîtriser en particulier les flux de matières premières (principes actifs et excipients) entrant dans la composition des médicaments. D'autres textes sont venus renforcer ces nouvelles exigences, avec l'apparition d'une nouvelle version de certains chapitres des GMP (en particulier, le chapitre 5 relatif aux « matières premières ») et la publication de lignes directrices par la Commission Européenne. Ces dernières spécifient qu'une approche basée sur l'étude du risque excipient / fabricant – fournisseur doit être menée pour, *in fine*, déterminer les GMP appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

Nous développons dans la troisième partie de ce travail la mise en place de cet outil d'analyse de risque au sein d'un établissement pharmaceutique de R&D. En effet, la construction, l'implémentation et le suivi de ce nouvel outil nécessitent une méthodologie de mise en œuvre bien définie pour limiter les difficultés pratiques. Malgré une stratégie bien réfléchie, le taux important de non-réponses des fournisseurs évoque leur difficulté à répondre aux attentes des clients pharmaceutiques. Par exemple, nous présentons dans ce travail le témoignage d'un fournisseur d'excipients spécialisé dans la production d'ingrédients pharmaceutiques d'origine naturelle qui a fait le choix de simplifier sa documentation qualité en s'appuyant sur les principes des référentiels IPEC et EXCiPACT.

En réalité, on peut considérer ces lignes directrices relatives aux « GMP excipients » comme une nouvelle approche de la réglementation, déplaçant la responsabilité de la qualité des excipients chez l'industriel du médicament, titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Finalement, contrairement aux médicaments ou aux substances actives qui sont soumis à un référentiel opposable (GMP partie I et II), les excipients bénéficient d'une approche au cas par cas avec une logique « risked based », issue de l'ICH Q9.

Pour conclure, la mise en place de l'outil d'analyse de risques impose la collaboration des industriels du médicament avec les fabricants d'excipients pour, dans le temps, réussir à aligner leurs démarches. Et, les premiers retours d'inspection sur ce référentiel, applicable depuis peu, contribueront à standardiser les approches des différentes parties prenantes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 16 janvier 2018

LE DOYEN

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Mme Annabelle GEZE,
Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie

BIBLIOGRAPHIE

1. **Industrie pharmaceutique et réglementation - Décembre 2003 - Solange ARNAUD. [En ligne] Date de consultation : Août 2017. http://www.lajauneetlarouge.com.**

2. Concurrence et réglementation dans l'industrie pharmaceutique _ Revue de l'OCDE sur le droit et la politique de la concurrence - 2002. [En ligne] Date de consultation : Août 2017. http://www.keepeek.com.

3. Falsified Medicines Directive : 2011/62/EU. [En ligne] Date de consultation : Janvier 2017. http://eur-lex.europa.eu.

4. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2016. http://eur-lex.europa.eu.

5. Industrie pharmaceutique : un marché difficile à réglementer - 1er décembre 2010 - Aurélie DUREUIL. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2016. http://www.industrie.com.

6. Etapes d'élaboration d'un médicament : du PA au produit fini _ Place de la pharmacie galénique - Année universitaire 2011/2012 - Denis WOUESSI DJEWE. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2016. http://unf3s.cerimes.fr.

7. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition - 31 janvier 2008. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2016. https://www.researchgate.net.

8. Global pharmaceutical excipients market 2017 to 2021 - Janvier 2017. [En ligne] Date de consultation : Janvier 2017. https://www.technavio.com.

9. Marché mondial _ L'économie du médicament - 5 septembre 2017 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://www.leem.org.

10. Market research report _ Excipients in pharmaceuticals - Mars 2016 - Shalini SHAHANI DEWAN - BCCResearch. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2016. https://www.bccresearch.com.

11. Excipients : un besoin continu d'innovations - 1er novembre 2011 - Sylvie LATIEULE. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2016. http://www.industrie.com.

12. La production : première variable de coût des médicaments - 21 novembre 2013 - Gaëlle FLEITOUR. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. https://www.usinenouvelle.com.

13. Guideline on excipients in the dossier for application - 19 juin 2007 - EMA. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://www.ema.europa.eu.

14. Human regulatory _ Marketing authorisation _ Excipients labelling - EMA. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.ema.europa.eu.

15. Dossiers _ Le répertoire des génériques - ANSM. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://ansm.sante.fr.

16. Le marché des médicaments génériques _ Rapport sur le médicament générique - 3 juin 2016 - SUN Pharma. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://ranbaxy-pharmacie-generiques.fr.

17. Le marché des génériques en croissance en 2015 - 8 février 2016 - A.F. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.industrie.com.

18. Campagne médicaments génériques - 27 septembre 2016 - Editorial Marisol TOURAINE. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://solidarites-sante.gouv.fr.

19. Prescrire et dispenser les médicaments génériques - 13 juin 2016 - Ministère des Solidarités et de la Santé. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://social-sante.gouv.fr.

20. Le marché français du médicament générique - 2016 - GEMME. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. https://www.medicamentsgeneriques.info.

21. Définition de la falsification de médicaments - IRACM. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.iracm.com.

22. La directive européenne "Médicaments falsifiés" - IRACM. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.iracm.com.

23. Journée mondiale anti contrefaçon - 5 juin 2015 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.leem.org.

24. Alerte aux faux médicaments - 13 mai 2016 - Thomas SAINTOURENS. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2016. http://www.leparisien.fr.

25. Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés - Janvier 2018 - OMS. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://www.who.int.

26. Falsifications de médicaments : 10 % du marché mondial _ Naissance et vie du médicament - 20 juin 2011 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://www.leem.org.

27. Alerte produit médical _ Avastin et Sutent - 18 août 2017 - OMS. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.who.int.

28. Intoxication de masse : cas clinique commenté - 29 juillet 2008 - B. MEGARBANE. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. https://www.srlf.org.

29. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique - Juin 2014 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.leem.org.

30. Vente de médicaments sur internet et lutte contre les médicaments falsifiés - 27 septembre 2017 - Ordre national des pharmaciens. [En ligne] Date de consultation : Novembre 2017. http://www.ordre.pharmacien.fr.

31. Brochure métiers _ Les entreprises du médicament - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.leem.org.

32. Recherche et développement _ L'économie du médicament - 5 septembre 2017 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Septembre 2017. http://www.leem.org.

33. Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain - 29 juin 2015 - Laurence FLUCKIGER - ANSM. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://ansm.sante.fr.

34. Investigational Medicinal Product Dossier _ Clinical Trials - 8 août 2006. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.impd.eu.

35. Comment les médicaments sont-ils fabriqués ? _ Naissance et vie du médicament - 25 juillet 2017 - LEEM. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.leem.org.

36. Médicament : Autorisation de Mise sur le Marché. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. https://www.aviesan.fr.

37. Autorisation de Mise sur le Marché : avis aux demandeurs - Septembre 2014 - ANSM. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://ansm.sante.fr.

38. Produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne : le cadre légal des médicaments à usage humain - Avril 2015 - Nicole SCHOLZ. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2017. http://www.europarl.europa.eu.

39. Matières Premières à Usage Pharmaceutique _ Autorisation et déclaration des activités de fabrication, d'importation et de distribution - ANSM. [En ligne] Date de consultation : Août 2017. http://ansm.sante.fr.

40. BPF - GMP : les Bonnes Pratiques de Fabrication dans l'industrie pharmaceutique. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2017. https://www.optimum.ch.

41. Management de la Qualité et Système de Management de la Qualité. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.axess-qualite.fr.

42. Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 - Jérôme DONON MAIGRET. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.a3p.org.

43. Harmonisation for better health - ICH. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. http://www.ich.org.

44. D'ICH Q8 à Q10 : La maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité - 19 janvier 2015 - Marine DAUBE. [En ligne] Date de consultation : Mars 2017. https://dumas.ccsd.cnrs.fr.

45. Gestion des risques en industrie pharmaceutique. [En ligne] Date de consultation : Août 2017. http://www.sudoc.abes.fr.

46. Pharmacopée Européenne : contexte et mission - Conseil de l'Europe. [En ligne] Date de consultation : Juillet 2017. https://www.edqm.eu.

47. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union _ Eudralex _ Volume 4 _ Chapter 5 - 13 août 2014. [En ligne] Date de consultation : Décembre 2017. https://ec.europa.eu.

48. IPEC fédération. [En ligne] Date de consultation : Août 2017. http://www.ipec.org.

49. International pharmaceutical excipients certification - EXCiPACT. [En ligne] Date de consultation: Août 2017. http://www.excipact.org.

50. Yves ROCHES, Véronique DAVOUST, Patricia RAFIDISON. ***Support de formation : "GMP for excipients" - 21 Janvier 2016.***

51. Lore VIGNOLI, Valérie LABERTHE. ***Support de formation : Lecture partagée de la ligne directrice _ Actualités SFSTP - Septembre 2015.***

52. ***Template and User Guide : The IPEC Excipient Information Package (EIP) - Version 2012.***

Annexe A : Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives aux « GMP excipients »

Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain

Introduction

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE (1).

Conformément à l'article 46, point f), deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) appropriées. La détermination des BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux présentes lignes directrices. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les BPF appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Il documente les mesures prises.

La procédure d'évaluation/de gestion du risque lié à l'excipient devrait être intégrée dans le système de qualité pharmaceutique du titulaire de l'autorisation de fabrication.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait conserver sur place la documentation relative à l'évaluation/la gestion du risque aux fins de la détermination des BPF appropriées concernant les excipients, pour permettre la vérification par les inspecteurs BPF. Il convient d'envisager l'échange d'informations pertinentes issues de l'évaluation du risque avec le fabricant de l'excipient dans un souci d'amélioration constante.

Les excipients de médicaments à usage humain autorisés devraient faire l'objet d'une évaluation du risque telle que définie dans les présentes lignes directrices avant le 21 mars 2016.

(1) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

CHAPITRE PREMIER — CHAMP D'APPLICATION

1.1. Les présentes lignes directrices s'appliquent à l'évaluation du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain. Conformément à l'article 1er, point 3) *ter*, de la directive 2001/83/CE, un excipient est tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage.

1.2. Les présentes lignes directrices ne concernent pas les substances ajoutées pour stabiliser les substances actives qui ne peuvent pas exister indépendamment.

CHAPITRE 2 — DÉTERMINATION DES BPF APPROPRIÉES SELON LE TYPE D'EXCIPIENT ET L'UTILISATION PRÉVUE

2.1. Dans le volume 4 d'EudraLex, «Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use» (lignes directrices établissant les bonnes pratiques de fabrication, médicaments à usage humain et à usage vétérinaire), partie III, «GMP related documents» (documents liés aux BPF), «ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)» (ligne directrice ICH Q9 relative à la gestion du risque de qualité), on trouve des

principes et des exemples d'outils de gestion du risque de qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.

2.2. Ces principes de gestion du risque de qualité devraient être utilisés pour évaluer les risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient et pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé. Il convient d'utiliser à cet effet des outils de gestion du risque de qualité, tels que ceux qui figurent dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9 (tels que le système HACCP d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques).

2.3. Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération devraient notamment inclure:

i) l'encéphalopathie spongiforme transmissible;
ii) la possibilité de contamination virale;
iii) la possibilité, en général, de présence de toute impureté provenant des matières premières de départ, notamment des aflatoxines ou des pesticides, ou produite dans le cadre du procédé et transférée, par exemple les solvants résiduels et les catalyseurs;
iv) l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles;
v) la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations spécifiques;
vi) le contrôle de l'environnement et les conditions de transport et de stockage, y compris, s'il y a lieu, la gestion de la chaîne du froid; viii) la complexité de la chaîne d'approvisionnement;
vii) la stabilité de l'excipient;
viii) la preuve de l'intégrité du conditionnement.

2.4. En outre, en ce qui concerne l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait tenir compte des éléments suivants:

i) la forme pharmaceutique et l'utilisation du médicament contenant l'excipient;
ii) la fonction de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc.;
iii) la proportion de l'excipient dans la composition du médicament;
iv) la consommation journalière de l'excipient par le patient;
v) les défauts de qualité ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau global qu'à celui d'une entreprise locale;
vi) le fait que l'excipient est ou non un mélange;
vii) les effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament;
viii) d'autres facteurs dont la pertinence pour garantir la sécurité des patients est identifiée ou avérée.

2.5. Après avoir défini et documenté le profil de risque de l'excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait définir et documenter les éléments figurant dans EudraLex, volume 4, qui doivent selon lui être en place afin de contrôler et de maintenir la qualité de l'excipient, par exemple l'annexe 1 et/ou l'annexe 2, partie II: «Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials» (exigences de base pour les substances actives utilisées en tant que matières premières).

2.6. Ces éléments varient en fonction de la source, de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation prévue de l'excipient, mais le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait au minimum tenir compte des principes BPF suivants:

i) l'établissement et la mise en application d'un système de qualité pharmaceutique efficace; ii) un personnel compétent et dûment qualifié en nombre suffisant;
iii) des descriptions de postes détaillées pour les dirigeants et le personnel d'encadrement responsable des activités liées à la fabrication et à la qualité;
iv) des programmes de formation pour tout le personnel concerné par les activités de fabrication et de qualité;
v) des programmes de formation en matière de santé, d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues;

vi) la mise à disposition de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues et leur entretien approprié;
des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité;
des systèmes de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires et des excipients pour garantir une traçabilité complète;

ix) un programme de qualification des fournisseurs;
x) un système de contrôle de la qualité de l'excipient et un responsable, indépendant de la production, pour la libération des lots;
xi) la conservation d'enregistrements concernant les matières entrantes et les excipients et d'échantillons d'excipients pendant les durées prévues dans EudraLex, volume 4, partie II;
xii) des systèmes garantissant que toute activité sous-traitée fait l'objet d'un contrat écrit;
xiii) l'existence d'un système efficace permettant l'examen des réclamations et le rappel des excipients;
xiv) un système de gestion des modifications et des déviations;
xv) un programme d'auto-inspection;
xvi) le contrôle de l'environnement et des conditions de stockage.

CHAPITRE 3 — DÉTERMINATION DU PROFIL DE RISQUE DU FABRICANT DE L'EXCIPIENT

3.1. Après la détermination des BPF appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les BPF requises, d'une part, et les activités et les capacités du fabricant de l'excipient, d'autre part.

3.2. Les données/éléments à l'appui de cette analyse des écarts devraient provenir d'un audit ou d'informations reçues du fabricant de l'excipient.

3.3. Il y a lieu de prendre en considération la certification des systèmes de qualité et/ou des BPF obtenue par le fabricant de l'excipient ainsi que les normes en fonction desquelles elle a été octroyée, étant donné que cette certification peut satisfaire aux conditions requises.

3.4. Tout écart observé entre les BPF requises et les activités et capacités du fabricant de l'excipient devrait être documenté. En outre, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait procéder à une nouvelle évaluation du risque afin de déterminer le profil de risque (faible, moyen ou élevé, par exemple) du fabricant de l'excipient. Il convient de suivre, à cette fin, les indications figurant dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9. Les outils de gestion du risque de la qualité tels que ceux qui y sont énumérés, notamment le système HACCP, devraient être utilisés.

3.5. Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus en passant par le contrôle, pour les différents profils de risque et mettre en place, sur cette base, une stratégie de contrôle telle que l'audit, l'obtention de documents et la réalisation d'essais.

CHAPITRE 4 — CONFIRMATION DE L'APPLICATION DE BPF APPROPRIÉES

4.1. Une fois que les BPF appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient ont été définis, un examen continu des risques devrait être réalisé sur la base de critères tels que:

i) le nombre de défauts par rapport au nombre de lots d'excipient reçus;
ii) le type et la gravité de ces défauts;
iii) le suivi et l'analyse tendancielle de la qualité de l'excipient;
iv) la perte d'une certification du système de qualité et/ou des BPF par le fabricant de l'excipient;
v) l'observation des tendances des attributs qualitatifs du médicament, en fonction de la nature et du rôle de l'excipient;
vi) les changements intervenus chez le fabricant de l'excipient en matière d'organisation, de procédures ou au niveau technique/du procédé;
vii) un audit ou un nouvel audit du fabricant de l'excipient;
viii) des questionnaires.

Sur la base des résultats de l'analyse des risques, la stratégie de contrôle établie devrait être réexaminée et révisée si nécessaire.

Annexe B : Exemple de questionnaire qualité

MANUFACTURER INFORMATION

I – GENERAL INFORMATION

The information is provided by……. (name) ……. (title)

Date	Visa/ Signature	Company stamp

Company name:		
Address of the headquarters: *Tel/Fax*		
Address of the site: *+ Tel/Fax*		
List of excipients concerned:	Excipient	Technical data sheet available? ***(If yes, please provide it)***
		Yes ☐ No ☐
		Yes ☐ No ☐
		Yes ☐ No ☐
		Yes ☐ No ☐
Brief history and important events (e.g. merger, acquisition, relocation):		

II – ACTIVITIES

Type of article or material handled in your facility:

	YES / NO	
Pharmaceutical Excipients	Yes ☐ No ☐	
Laboratory Reagents	Yes ☐ No ☐	
Active Pharmaceutical Ingredient (API)	Yes ☐ No ☐	*If yes, which type :*
Cosmetics ingredients	Yes ☐ No ☐	
Food ingredients	Yes ☐ No ☐	
Other :	Yes ☐ No ☐	*If applicable please explain :*

Operations you perform <u>in house</u>:

	Raw materials	Pharmaceutical excipients	Comment
Synthesis	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Sampling	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Testing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Reprocessing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Final Packaging – repacking	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Storage & Warehousing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	
Shipping – Transport	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐	

<u>Outsourced / subcontracted operations</u>:

	YES / NO
Are some operations outsourced or subcontracted?	Yes ☐ No ☐
Do you establish a contract with your subcontractors?	Yes ☐ No ☐

List the operations you <u>outsource or subcontract:</u>

	Raw Materials	Finished Product= Excipient
Synthesis (API /raw material)	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Sampling	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Testing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Production– Reworking/reprocessing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Final Packaging – repacking	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Storage & Warehousing	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Shipping – Transport	Yes ☐ No ☐	Yes ☐ No ☐
Other : *please give details*		

<u>III – QUALITY SYSTEM</u>

Do you have a Quality System in place?	Yes ☐ No ☐
Which quality standard do you refer to?	GMP part II/ ICH Q7 ☐ GDP ☐ ISO ☐ *Specify: ……..* EXCIPACT ☐ Food Grade ☐ Other ☐ *Specify: ……..* ***<u>Please provide copies of your certificate(s)</u>***
Do you have a Quality Manual?	Yes ☐ No ☐ *If yes, please **<u>provide a copy</u>***

Quality Unit:	**YES/NO**
Is the Quality Unit independent from Production?	Yes ☐ No ☐
Is there a Quality Control (QC) department?	Yes ☐ No ☐
Is there a separate Quality Assurance (QA) department?	Yes ☐ No ☐

Who is responsible for Quality in the plant?

Name: _____

Position: _____

Who is responsible for ensuring that the material delivered meets the required specifications?

Name: _____

Position: _____

Quality Documentation:

Do you have quality documents covering all processes and specifications for the various manufacturing and quality operations?	Yes ☐ No ☐
Do you have a procedure for handling changes?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for handling specifications?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for handling OOS (Out Of Specifications results)?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for handling non-conformities?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for handling customer complaints?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for handling product recalls?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for internal audits?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you establish an internal audit program?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a procedure for records retention?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*
Do you have a qualification program of suppliers/ subcontractors?	Yes ☐ No ☐ *If yes, give reference:*

IV – ORGANISATION & PERSONNEL

	YES/NO	COMMENTS
Do you have an organizational chart?	Yes ☐ No ☐	*If yes, please* ***provide a copy***
Do you have employee job descriptions?	Yes ☐ No ☐	
Do you have defined job description for: - Management - Supervisory staff responsible for manufacturing and quality activities?	Yes ☐ No ☐	
Do you have a training program?	Yes ☐ No ☐	
Do you have a training program including health, hygiene and clothing as identified as necessary to the intended operations?	Yes ☐ No ☐	
Do you perform internal audits?	Yes ☐ No ☐	
Do personnel wear working gowning, in production?	Yes ☐ No ☐	

V – MANUFACTURING

	YES/NO	COMMENTS
What is your definition of a Lot or a Batch?		
Please give an example of batch number used to identify each individual batch of product:		
Are there certificates of analysis available for the materials supplied to laboratory X?	Yes ☐ No ☐	
Does the certificate reflect an analysis on a particular batch?	Yes ☐ No ☐	
Does the certificate contain the full manufacturing site address	Yes ☐ No ☐	
Does your batch identity (batch number/batch documentation) allow the traceability of:	Raw materials Yes ☐ No ☐ In-process control Yes ☐ No ☐ Final product release Yes ☐ No ☐ Equipment used Yes ☐ No ☐	
Do you have a maintenance program of premises and equipment?	Yes ☐ No ☐	

Rejection, reprocessing and reworking:

Are rejected materials clearly identified as such?	Yes ☐ No ☐
Are disposition of rejected materials covered by an approved procedure? *If yes*, give procedure ref.:	Yes ☐ No ☐

VI – STORAGE AND DELIVERY

Storage facilities:

Do you have segregated areas, for	Quarantine products? Yes ☐ No ☐ Non-conforming materials? Yes ☐ No ☐ Rejected products? Yes ☐ No ☐
Are storage facilities open to the environment?	Yes ☐ No ☐
Are storage facilities environmentally controlled?	For temperature? Yes ☐ No ☐ *If yes*: Monitoring ☐ or Control ☐ For humidity? Yes ☐ No ☐ *If yes*: Monitoring ☐ or Control ☐
Are the storage facilities covered by security and fire prevention systems?	Yes ☐ No ☐
Are the storage facilities subject to a cleaning schedule?	Yes ☐ No ☐

Material dispatch rules:

How are materials dispatched?	☐ FEFO (First Expired First Out) ☐ FIFO (First In First Out) ☐ Other? Precise :

VII – PLANNED CHANGES

Please list any significant planned change in process (For example, in packaging or in testing) which may potentially affect materials supplied to laboratory X :

Please, return this completed questionnaire called "manufacturer information" to:

By mail

LABORATOIRE X
X route des XXX
XXXX VILLE
France

By e-mail

excipientsupplier@laboratoireX.com

Recap of the list of documents you need to attach (if applicable):

- ✓ Specifications of excipients
- ✓ Technical data sheet of excipients
- ✓ Certificates related to the quality standards implemented
- ✓ Quality Manual
- ✓ Organizational Chart

Annexe C : Grilles de cotation risque excipient

Sécurité / Qualité (contamination)	Cotation de l'impact
Synthétique – molécule seule – synthèse simple	1
Mélange d'excipient – végétale	2
Allergisant – sensible à une contamination – présence d'un catalyseur	3
Origine animale – produit stérile	4

Grade	Cotation de l'impact
Matière première Pharma, évaluée selon Ph Eur / US Pharmacopeia / British Pharmacopeia / Japanese Pharmacopeia	1
Excipients de statut cosmétique répondant aux critères de la Pharmacopée Eur, le fabricant revendique la qualité de ses excipients	2
Matière première de statut cosmétique, mais évaluée selon Ph Eur / US Pharmacopeia / British Pharmacopeia / Japanese Pharmacopeia (statut "mixte")	3
Matière première de statut cosmétique sans monographie	4

Fonction de l'excipient	Cotation de l'impact
Agent antimousse – Absorbant	1
Agent acidifiant – Agent alcalinisant – Agent tampon – Agent chélateur – Agent complexant – Humectant – Emollient – Plastifiant – Agent séquestrant – Support solide – Véhicule oléagineux	2
Pigments – Parfums – Base de pommade – Agent raidisseur – Agent viscosant – Agent filmogène – Agent mouillant	3
Agent de conservation antimicrobien – Antioxydant – Agent émulsifiant – Agent solubilisant – Agent de suspension	4

Intégrité du conditionnement	Cotation des attributs
Flacon en verre avec bague d'inviolabilité, Fût en métal ou plastique avec bouchon vissé, scellé	1
Carton avec sachet PE à l'intérieur	2
Sac papier, thermocollé	3
Flacon, Bidon sans bague d'inviolabilité (bouchon simplement vissé)	4

Stabilité de l'excipient	Cotation des attributs
Date de péremption formelle	1
Date de retest mentionnée > 2ans	2
Date de retest < 2 ans	3
Date de retest < 6 mois ou inconnue	4

Chaîne d'approvisionnement	Cotation des attributs
L'excipient provient du fabricant directement	1
L'excipient provient d'un fournisseur lui-même approvisionné par le fabricant directement	2
Existence de plusieurs intermédiaires entre fabricant et fournisseur	3
Aucune connaissance sur le fabricant	4

Impact du transport vs conditions de conservation	Cotation des attributs
Au-dessous de 30°C	1
15-25°C	2
2-8°C	3
Pas d'info / sensibilité connue aux variations de t°	4

Proportion de l'excipient	Cotation des attributs
≤ 1%	1
1-10 %	2
10-30%	3
≥ 30%	4

Annexe D : Grilles de cotation risque fabricant / fournisseur

Impact S fabricant	Cotation de l'impact
Pas d'alerte	1
Défaut enregistré par le laboratoire X	2
Rappel de lots	3
Information des autorités / fraude	4

Impact S fournisseur	Cotation de l'impact
Achat / revente	1
Stockage – distribution	2
Fractionnement de palettes sans ouverture des contenants / étiquetage	3
Re-packaging de l'excipient – changement n° de lot / DLU	4

Environnement qualité P fabricant / fournisseur	Cotation du système qualité
Certificat GMP / FDA / EXCiPACT / IPEC / EFfCi	1
Système Qualité en place / Engagement de respect des principes de la certification EXCiPACT	2
Certification ISO 9001 / Certificat food grade / ou environnement cosmétique avec système qualité satisfaisant	3
Environnement cosmétique et / ou pas d'info sur le système qualité en place et / ou pas satisfaisant	4

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Camille PRIMARD

MISE EN PLACE DU GUIDELINE EXCIPIENT DANS UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

RESUME

Les excipients pharmaceutiques, composants clefs des médicaments, sont associés à diverses problématiques de santé publique comme l'augmentation du nombre de médicaments falsifiés.

Pour une meilleure maîtrise des flux de matières premières, le cadre réglementaire et législatif auquel l'ensemble du cycle du médicament est soumis a évolué : adoption de la directive « Falsified Medicines Directive » contre les médicaments falsifiés, nouvelle version du chapitre 5 des GMP et publication de lignes directrices par la Commission Européenne.

Ces lignes directrices spécifient que les industriels du médicament doivent définir, au moyen d'une analyse de risques, le niveau de GMP applicable aux excipients qu'ils vont utiliser dans leurs produits.

Dans ce travail, nous développons la mise en place de cet outil d'évaluation du risque (construction, implémentation et suivi) au sein d'un établissement pharmaceutique de R&D. Les premiers résultats montrent la difficulté des fournisseurs d'excipients à répondre aux exigences du domaine pharmaceutique, d'où l'intérêt des guides normatifs tels qu'EXCiPACT ou IPEC auxquels ils peuvent se conformer.

Ce « guideline » constitue une nouvelle approche de la réglementation avec la notion d'au « cas par cas » et le déplacement de la responsabilité de la qualité des excipients chez l'industriel du médicament.

Pour conclure, la mise en place de l'outil d'analyse de risques impose la collaboration des industriels du médicament avec les fabricants d'excipients pour, dans le temps, réussir à aligner leurs démarches. Les premiers retours d'inspection sur ce référentiel, applicable depuis peu, contribueront à standardiser les approches des différents acteurs.

MOTS CLÉS : Excipient – médicament falsifié – fournisseur d'excipient – guideline ou lignes directrices – analyse de risques – EXCiPACT – IPEC

FILIÈRE : Filière industrie