



HAL
open science

Bonnes Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain, mise en place de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 au sein d'un groupe international

Pierre Briand

► **To cite this version:**

Pierre Briand. Bonnes Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain, mise en place de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 au sein d'un groupe international. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02152082

HAL Id: dumas-02152082

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02152082>

Submitted on 11 Jun 2019

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Pierre Briand

**Bonnes Pratiques de
Fabrication
applicables aux
excipients
pharmaceutiques à
usage humain, mise
en place de la ligne
directrice européenne
2015/C 95/02 au sein
d'un groupe
international**

**Thèse soutenue à Rennes
le 18 Septembre 2018**

devant le jury composé de :

Gwenola BURGOT

Pharmacien, Enseignant-chercheur à la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
de Rennes / *président*

Alain BECART

Pharmacien, Président à ABAQ-GxP sas /
directeur de thèse

Arnaud BRUYERE

Pharmacien, Maître de conférences à la
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques de Rennes / *examineur*

Briec TREHIN

Pharmacien, Responsable de Production à
CURIUM / *examineur*

COORDONNEES DES MEMBRES DU JURY
(Merci d'écrire en lettres capitales ou dactylographiées)

Président de thèse :

Nom : Gwenola BURGOT

Titre : Enseignant-chercheur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes

Adresse : Laboratoire de Chimie Analytique - EA1274 M2S

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - Université de Rennes 1

2 Avenue du Professeur Léon Bernard

35043 Rennes cedex

Directeur de thèse :

Nom : Alain BECART

Titre : Fondateur de ABAQ-GXP, 32 B RUE DE LA PAIX 92160 ANTONY

Adresse : ABAQ-GXP

32 B RUE DE LA PAIX

92160 ANTONY

Membre 1 :

Nom : Arnaud BRUYERE

Titre : Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes

Adresse : IRSET UMR1085

Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques - Université Rennes 1

2 rue du Pr. Léon Bernard

35000 Rennes

Membre 2 :

Nom : Brieç TREHIN

Titre : Docteur en Pharmacie

Adresse : 3 rue Jean Mazel

91070 Bondoufle

Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un long travail qui vient clôturer six années d'études de Pharmacie.

Je tiens tout d'abord à remercier la Présidente de mon jury de Thèse, la Pr. Gwenola Burgot, pour avoir accepté de superviser ce projet et qui m'a laissé une entière liberté pour le rédiger.

Je souhaite aussi remercier mon Directeur de Thèse, le Dr. Alain Bécart, pour m'avoir suggéré ce sujet de thèse en continuité avec mon mémoire de Master 2 et à ses nombreux conseils tout au long de mon année passée à Gentilly.

Merci aussi au Dr. Arnaud Bruyère pour son soutien dans ce projet et sa participation au jury de thèse.

Un grand merci au Dr. Brieç Trehin qui m'a conseillé jusqu'à la toute fin de ce projet et pour son aide au fil de toutes ces années.

A tous les collaborateurs que j'ai eu la chance de rencontrer en entreprise que ce soit en France et en Belgique.

A tous mes amis de la Faculté de Pharmacie qui ont rendu plus agréable mes longues études de Pharmacie, à ceux qui m'ont toujours soutenu et accompagné depuis le tout début.

Et enfin à vous, mes parents et ma sœur, qui m'ont permis d'étudier dans les meilleures conditions et m'ont toujours entouré.

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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ».

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	5
Liste des documents annexés	7
Liste des illustrations	8
Glossaire, Abréviations.....	9
Introduction	13
1. Les excipients pharmaceutiques à usage humain	15
a. Les excipients	15
b. L'usage exclusivement humain	20
2. Contexte réglementaire	22
a. Historique de la directive 2015/C 95/02	22
b. Référentiels réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication	24
i. L'ISO 9001:2015 : les requis BPF basiques des Systèmes de Management de la Qualité.....	25
ii. La Pharmacopée Européenne	25
iii. Normes BPF excipient	27
iv. Article L. 5138-3 du Code de la Santé Publique.....	30
c. Référentiels réglementaires des Bonnes Pratiques de Distribution	30
3. Mise en place et suivi de l'évaluation formalisée des excipients	32
a. Pourquoi faire une évaluation ?	32
b. Type d'analyse de risque	33
c. Guide MPUP : Gestion Qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique ...	40
Conclusion	41

Bibliographie	43
Annexe 1	46
Annexe 2 : Exemple de la chaîne d'approvisionnement des matières premières pharmaceutiques nécessaires à la fabrication de l'huile de ricin hydrogénée	50

Liste des documents annexés

- Annexe 1 : 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 ; 4 pages.
- Annexe 2 : Exemple de la chaîne d'approvisionnement des matières premières pharmaceutiques nécessaires à la fabrication de l'huile de ricin hydrogénée ; 1 page.

Liste des illustrations

Tableaux

- Tableau 1 : Voies d'administration des médicaments
- Tableau 2 : Comparaison Chapitre 5.29 des BPF humaine et vétérinaire
- Tableau 3 : Exemple d'appréciation des critères du risque lié à l'excipient
- Tableau 4 : Estimation des valeurs sur l'appréciation des critères du risque lié à l'excipient et calcul du score

Figures

- Figure 1: IPEC Europe – « How to do Document »

Glossaire, Abréviations

Amélioration Qualité : C'est le rapprochement de propriété d'une chose (objet ou méthode) d'une référence fixée. L'amélioration de la qualité est pour l'entreprise la conséquence du management de la qualité. Elle est dédiée à l'accroissement de la capacité à satisfaire certaines exigences de l'organisation.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

API : Active Pharmaceutical Ingredient.

Attributs Qualité : Ici définit comme des critères d'évaluation pour la certification des fournisseurs et fabricants.

Audit : C'est une expertise professionnelle effectuée par un agent compétent et impartial aboutissant à un jugement par rapport à une norme sur les états financiers, le contrôle interne, l'organisation, la procédure, ou une opération quelconque d'une entité.

Il s'agit donc d'opérations d'évaluations, d'investigations, de vérifications ou de contrôles, regroupées sous le terme d'audit en raison d'exigences réglementaires ou normatives. En effet, ces exigences stipulent que ces opérations correspondent à des procédures écrites avec des responsables identifiés.

L'audit est perçu comme un outil d'amélioration continue, car il permet de faire le point sur l'existant afin d'en dégager les points faibles ou non conformes (suivant les référentiels d'audit). Ce constat, nécessairement formalisé sous forme de rapport écrit, permet de mener les actions nécessaires pour corriger les écarts et dysfonctionnements relevés.

L'audit est un processus systématique, indépendant et précisément documenté permettant de recueillir des informations objectives pour déterminer dans quelle mesure les éléments du système observé satisfont aux exigences des référentiels du domaine concerné.

Il s'attache notamment à détecter les anomalies et les risques associés dans les organismes et secteurs d'activité qu'il examine en consultation. Auditer une entreprise ou un service consiste notamment à écouter les différents acteurs pour comprendre et faire évoluer le système en place.

Bonnes Pratiques de Distribution, ou BPD : Système de qualité pour les entrepôts et les centres de distribution réservés aux médicaments. Les réglementations des BPD pharmaceutiques acceptées internationalement stipulent que les distributeurs de produits pharmaceutiques doivent aligner leurs opérations sur les normes. Le plan garantit que les systèmes de gestion de la qualité constants sont en place tout au long de votre chaîne d'approvisionnement, depuis la livraison des matières premières aux usines de fabrication jusqu'à l'expédition des médicaments finis à l'utilisateur final.

Bonnes Pratiques de Fabrication, ou BPF : C'est un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». (Définition de l'OMS)

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle.

Bon usage : C'est l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement.

Certification : C'est une procédure destinée à faire valider par un organisme indépendant le respect du cahier des charges d'une organisation par une entreprise. C'est un processus d'évaluation de la

conformité qui aboutit à l'assurance écrite qu'un produit, une organisation ou une personne répond à certaines exigences.

Chaîne d'approvisionnement, ou Supply Chain : Cela englobe trois fonctions telles que la fourniture de produits à un fabricant, le processus de fabrication, et la distribution de produits finis au consommateur par un réseau de distributeurs et de détaillants. Les entreprises qui participent aux différents stades de ce processus sont liées les unes aux autres par une chaîne d'approvisionnement.

Changement : Un changement a pour objectif de modifier, créer ou supprimer un des composants de l'infrastructure d'un système. Ce changement doit être réalisé dans le respect des méthodes, procédures et processus standardisés. Il est aussi nécessaire de planifier et approuver la faisabilité avant la mise en œuvre. Il est aussi prévu de réaliser le suivi des changements, ainsi que d'en informer les services impactés.

La gestion des changements (Change Management) est probablement le processus le plus central dans la mesure où il garantit que les changements sont maîtrisés, tracés et historisés.

Conformité à l'usage : Equivaut au bon usage.

Directive : Indication, ligne de conduite donnée par une autorité.

Directive européenne : texte communautaire fixant les objectifs à atteindre par les États membres.

EFFCI : the European Federation for Cosmetic Ingredients

Evaluation formalisée : Le terme « formaliser » signifie mettre en forme ou donner une forme définie à quelque chose. Ici, cela permet de rendre le risque estimable par des critères qualité fixés et des calculs préétablis.

EXCiPACT International Excipients Certification (filiale de la fédération IPEC).

Excipients à effet notoire : Selon le Code de la Santé Publique : « on entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients ».

Formulation : La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition.

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Inorganique : Qui n'a pas l'organisation d'un être vivant ; dont l'origine n'est ni animale ni végétale.

IPEC PQG : International Pharmaceutical Excipients Council and the Pharmaceutical Quality Group

ISO : International Organization for Standardization

LEEM : Les Entreprises du médicament (LEEM) est un syndicat du milieu pharmaceutique qui s'est substitué en 2002 au Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP).

Lot : Ensemble d'unités de produits portant une identification et traité comme une entité unique sur lequel on prélève un échantillon que l'on vérifie pour établir la conformité avec les critères d'acceptabilité.

Management de la Qualité : Cela répond aux normes ISO 9000 qui concerne les systèmes de management de la qualité et les lignes directrices pour l'amélioration des performances.

Médicaments falsifiés : Médicaments contrefaits.

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique.

OMS : Organisation mondiale de la santé, WHO en anglais pour World Health Organization.

Production continue : La production en continu est un mode de production industriel destiné à fabriquer, construire ou traiter des matériaux sans interruption. Les exemples les plus caractéristiques de production en continu sont des produits comme le sucre (nous concerne ici), le pétrole, le ciment, l'acier en coulée continue.

Profil d'impuretés : Description des impuretés caractérisées et non caractérisées présentes dans une substance médicamenteuse.

Rationnel : Equivalent à un justificatif.

Référentiel Qualité/Réglementaire : Un référentiel peut être standard (comme une norme par exemple) ou constitué sur mesure selon les spécificités du commanditaire (dans le cadre d'un plan qualité fournisseur par exemple).

Risque : Le risque qualité est effet de l'incertitude sur un résultat escompté. Le plus souvent, un risque est caractérisé en référence à des événements potentiels et/ou des conséquences potentielles ou une combinaison des deux.

Spécialité : On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (définition CSP).

Système Qualité Pharmaceutique ou Système de Management de la Qualité : Un système qualité pharmaceutique (PQS) est un système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.

Selon l'ICH Q10, il y a trois principaux objectifs visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF : Assurer la réalisation du produit

Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

Etablir et maintenir une phase de maîtrise

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

Faciliter l'amélioration continue

Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

Tiers : Nous pouvons distinguer 2 types de tiers :

Sous-traitant : entreprise tierce exerçant des activités BPx externalisées par l'entreprise comme les fabricants sous contrat (fabrication complète ou partielle de produits commandés) et les fournisseurs de service (chargés des services liés aux BPx)

Fournisseur : société tierce fournissant du matériel, des équipements, des réactifs, des produits sur demande liés à l'étude. On trouve les fournisseurs d'API, d'excipients et de matériaux d'emballage, ainsi que les fournisseurs de matériaux liés aux BPF utilisés pour fabriquer de tels produits, qui ne font pas partie de la formule du produit.

USP/NF : United States Pharmacopeia/National Formulary.

WHO : World Health Organisation. OMS ou Organisation Mondiale de la santé en français.

Introduction

Pour bien comprendre le principe d'un médicament, il faut tout d'abord connaître la composition de celui-ci. Il est constitué d'une substance active, destinée à prendre en charge la pathologie, et d'un ou plusieurs excipients qui seront le point central de cette présentation.

Un excipient est un élément sans activité thérapeutique qui entre dans la composition d'un médicament ou qui est utilisé pour sa fabrication. Il a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

Si l'on compare deux spécialités équivalentes, les substances actives sont en général les mêmes. Par contre les excipients utilisés ne sont pas toujours identiques. La demande d'une spécialité par rapport à une autre peut donc être justifiée par le fait que certaines personnes ont des difficultés à s'administrer le médicament, des problèmes de tolérance en raison des excipients ou encore par la différence d'efficacité du médicament.

Il est primordial de détailler le terme de "bon usage". Le bon usage des médicaments peut être défini simplement comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement.

On note donc l'importance de l'existence de Bonnes Pratiques de Fabrication et d'une qualité des excipients du même niveau que les substances actives afin de s'assurer de la sécurité et de la conformité à l'usage qui en sera fait.

Il n'existe à l'heure actuelle en Europe aucun référentiel opposable, c'est-à-dire d'application obligatoire, concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients. Afin de déterminer les textes réglementaires appropriés et encadrant ce type de matière, une ligne directrice européenne fondée sur la directive 2001/83/CE a été établie en mars 2015. Elle décrit la nécessité d'une évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain. Le but de cette évaluation formalisée est de classer chaque excipient en fonction d'un niveau de risque, elle est également à conduire sur le fournisseur associé. Cela dans le but de savoir si un maintien des affaires est envisageable ou s'il y a la possibilité de mettre en place des mesures d'amélioration.

Ce Guide a été intégré dans les BPF Européennes, en partie III d'application non obligatoire. Mais il est demandé au titulaire de l'autorisation de fabrication du médicament, dans le module I des BPF, § 5.29, de garantir que chaque excipient est fabriqué en conformité avec un système qualité assurant qu'il est conforme à l'usage qui en est effectué :

« Excipients

Les excipients et les fournisseurs d'excipients devraient être contrôlés de manière appropriée en fonction des résultats d'une évaluation formalisée du risque qualité, conformément aux 'Lignes Directrices de la Commission européenne concernant l'évaluation formalisée des Bonnes Pratiques de Fabrication des excipients des médicaments à usage humain'. »

Mon rôle est de présenter les outils disponibles et de permettre aux industriels ou personnes non initiées à cet aspect du management de la qualité de bien comprendre l'utilité de la mise en application de cette ligne directrice.

1. Les excipients pharmaceutiques à usage humain

a. Les excipients

i. Définitions

Il est nécessaire de bien distinguer une substance active (SA selon l'ANSM, ou API en anglais) et un excipient dans le médicament.

Une substance active est principalement composée des entités chimiques de petites molécules synthétiques simples (excluant les produits biologiques). Elle est fabriquée par lot et possède un profil d'impuretés bien caractérisé. Ces impuretés sont des composants inévitables qui diffèrent de l'entité chimique précédemment étiquetée. Elles sont obtenues lors du processus de fabrication (sous-produits et résidus), par dégradation ou contamination.



Les excipients pharmaceutiques, quant à eux, peuvent être définis selon la directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011. Elle a été publiée dans le Journal officiel de l'Union européenne du 1er juillet 2011, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés, [...] l'article 1er point 3 ter est modifié comme suit :

« [...] excipient : tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage ».

Ces excipients ont été évalués de manière appropriée au niveau de la sécurité et sont intentionnellement ajoutés dans les systèmes de délivrance des médicaments.

Il faut savoir que la plupart des excipients ne sont pas fabriqués qu'à des fins pharmaceutiques et nous pouvons en retrouver dans des domaines alimentaires tels que la confiserie.

La majeure partie des produits thérapeutiques destinés à l'usage humain et vétérinaire comprennent des excipients.

La quantité totale d'excipients dans une forme posologique dépasse souvent la quantité de substance médicamenteuse active, ce qui est vrai dans environ 70 à 80 % des formulations.

Les excipients ont fréquemment un impact substantiel sur la stabilité, l'identité, la distribution et la capacité d'action de la forme pharmaceutique. En effet, ils sont plus complexes qu'une substance active bien caractérisée et la nature multi composants de l'excipient conduit à de nombreuses interactions avec les substances actives.

Ce sont rarement des entités chimiques de petites molécules synthétiques simples, car souvent polymérique (synthétique, semi-synthétique et naturel), inorganique et obtenus par production continue. Leur composition est moins définie et nous obtenons des profils "d'impuretés" en raison d'un effet processus ou source dépendant.



Le terme d'impureté, qui comprend les composants concomitants, additifs et autres aides à la transformation, est une dénomination erronée lorsqu'il est appliqué aux excipients de la même manière que pour les substances actives.

Il existe de nombreux types d'impuretés **(1)**. Celles-ci peuvent être classées en 3 grandes catégories :

- Les impuretés organiques : « substances apparentées », constituées par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradation. Il existe également les isomères : c'est une catégorie de molécules qui, selon les cas, peut être considérée soit comme faisant partie du produit de synthèse, soit comme une impureté.
- Les impuretés inorganiques : elles font référence aux éléments tels que les catalyseurs chimiques de réaction, source fréquente de métaux lourds, chlorures, sulfates, etc...
- Et les solvants résiduels : En cas d'utilisation de solvants durant la dernière phase de synthèse d'un médicament, des traces de ces solvants peuvent subsister. L'essai « solvants résiduels » permet de vérifier les taux auxquels ces solvants sont présents

Ces impuretés, présentes dans les excipients aussi bien que dans les substances actives utilisées dans les médicaments, peuvent engendrer des conséquences plus ou moins graves et plus ou moins réversibles en termes de santé publique. Ces effets toxiques peuvent de plus s'exprimer aussi bien faiblement et de façon très localisée, que toucher un organe entier, voire l'organisme au complet, avec plus ou moins de virulence. Cette toxicité est à prendre en compte de façon encore plus importante pour les médicaments destinés à être administrés uniquement à des patients dont l'organisme est déjà soumis à des stress ou des complications non physiologiques. Les effets toxiques peuvent donc être potentialisés du fait de cet état général déficient présenté par les patients.

En cas de présence d'impuretés dans des résultats d'analyse de produits manufacturés, un toxicologue pourra conseiller et prévenir les industriels concernant les effets potentiels de ces impuretés.

La présence de composants multiples dans un excipient peut être bénéfique et ne doit pas être systématiquement interprétée comme indésirable. Pourtant, il peut y avoir des composants d'excipient qui doivent être contrôlés pour la sécurité ou la fonctionnalité.

Un changement inattendu dans les propriétés de ces matériaux peut causer des problèmes importants de qualité et de conformité sur un site de fabrication. Par conséquent, Cette définition exige une compréhension complète de la fabrication et de l'historique d'approvisionnement.

ii. Sources et utilisations

Les excipients sont issus de base de matériaux divers : **(2)**

- Synthèse chimique : mélanges de polymères, dérivés de cellulose ; des substances souvent moins définies que les entités à faible poids moléculaire.
- Minage de minéraux : chlorure de sodium extrait du sel, talc.
- Récolte de la "végétation", des plantes de culture : huiles de ricin, de cacao, sucre etc.
- Produits formulés (capsules de gélatine, solution pour pelliculage).
- Biotechnologie et fermentation.

- Modification génétique.
- Sous-produits animaux.

Dans l'utilisation courante ces substances sont pharmacologiquement inertes, sans effets thérapeutiques propres. Dans certains cas, notamment à doses plus élevées et pour certains d'entre eux seulement, les excipients peuvent devenir des substances actives tel que le mannitol qui a un effet laxatif à haut dosage. Tout réside dans le bon usage du médicament, et de l'excipient par extension.

Certains excipients peuvent avoir des effets indésirables pour certaines personnes aux quantités habituelles d'utilisation. Ils sont classifiés en tant qu'excipients à effet notoire **(3)** et il existe une liste d'une quarantaine de substances. Cette liste est fournie par l'ANSM et est revue périodiquement selon les avancées scientifiques.

Selon le Code de la Santé Publique : « on entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients »

iii. Classification selon la fonction et/ou les voies d'administration

La caractéristique essentielle d'un excipient est l'inertie vis-à-vis de la substance active, de l'organisme et des matériaux de conditionnement.

La fonction d'un excipient est de contribuer à certaines propriétés du médicament telles que la facilité de fabrication de la forme (stéarate de magnésium: empêche le grippage sur les presses industrielles à comprimer), la stabilité microbiologique (conservateurs antimicrobiens), physique (agent gélifiant) ou chimique (conservateurs anti-oxydants), l'aspect et l'acceptabilité pour le patient (colorants, édulcorants), la qualité d'usage (excipients diluants tels que le lactose, qui donnent du volume facilitant la préhension de la forme et l'administration d'une petite dose de SA) et le profil biopharmaceutique (excipients des formes à libération prolongée). La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

Les médicaments ont pour principal objectif d'être administrés au patient, ceux-ci doivent donc les recevoir de manière adéquate (du latin *excipio* : je reçois) suivant différentes conditions :

- la pathologie à traiter : en fonction de la localisation et du nombre de sites à atteindre ;
- le médicament : en fonction de la stabilité, de la solubilité et de la toxicité du médicament ;
- l'état du patient : en fonction de l'état de conscience actif ou passif, l'état psychologique, les troubles fonctionnels et l'accessibilité des voies d'administration (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Voies d'administration des médicaments

Voies systémiques	Voies locales
<p>Le médicament diffuse dans tout l'organisme pour traiter plusieurs sites, plus ou moins accessibles.</p> <p>Voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, transdermique, pulmonaire, orale, buccale (sublinguale, gingivale), nasale, rectale.</p>	<p>Le médicament reste au niveau local pour traiter des sites externes, des sites internes facilement accessibles.</p> <p>Voie vaginale, auriculaire, nasale, oculaire, intraarticulaire, périurinaire, intrathécale, intrapéritonéale, pulmonaire, orale, rectale, cutanée, intravitréenne.</p>
<p>Les voies suivantes peuvent être systémiques ou locales : pulmonaire, orale ou rectale. Il en va de même pour les voies suivantes.</p>	
<p style="text-align: center;">Voies d'administration invasives</p> <p>Par une effraction de la peau ou des muqueuses, elle s'effectue à l'aide de dispositifs médicaux (seringue, aiguille ...) nécessitant un personnel infirmier ou médical, des conditions d'asepsie (administration dans un site stérile). L'action désirée peut-être systémique ou locale.</p>	
<p style="text-align: center;">Voies d'administration non invasives</p> <p>Il n'y a pas d'effraction de la peau et des muqueuses, et ne nécessite donc pas de matériel d'administration, ni de personnel qualifié. Une auto-administration est donc possible. Ces voies permettent d'obtenir une action systémique ou locale.</p>	

b. L'usage exclusivement humain

La ligne directrice étudiée est limitée dans son rayon d'action à un usage exclusivement humain. Il est nécessaire de bien différencier l'utilisation et la réglementation médicamenteuse humaine par rapport au vétérinaire **(4)** grâce à la comparaison des versions respectives des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Généralement les excipients génèrent beaucoup moins de contraintes que les substances actives au niveau de la fabrication.

Nous trouvons dans les deux versions des BPF un paragraphe similaire concernant les exigences nécessaires à l'agrément des fournisseurs d'excipients et à leur maintien, et aux excipients eux-mêmes par extension **(Tableau 2)**.

Tableau 2 : Comparaison Chapitre 5.29 des BPF humaine et vétérinaire

Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication - Version août 2017	Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires - Version juin 2017
Chapitre 5.29 : Production	
<p>Pour l'approbation et le suivi des fournisseurs de substances actives et d'excipients, les exigences sont les suivantes :</p> <p>[...] <u>Excipients</u></p> <p>Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité, menée conformément aux « directives de la Commission européenne relatives à l'évaluation des risques qualité, pour déterminer le niveau adéquat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients de médicaments à usage humain ».</p>	<p>Les exigences nécessaires à l'agrément des fournisseurs de substances actives et d'excipients et à leur maintien sont les suivantes :</p> <p>[...] <u>Excipients</u></p> <p>Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité.</p>

Selon les laboratoires pharmaceutiques français dédiés à la santé animale, il n'y a pas à leur connaissance de BPF spécifiquement liées aux excipients dans le contexte vétérinaire.

La raison pour laquelle nous nous appuyons pour l'homme comme pour l'animal sur une évaluation formalisée des risques qualité pourrait être la complexité de créer plusieurs textes selon chaque espèce animale ou une question de priorité en termes de santé publique par rapport à la santé animale.

Le site de l'Anses-ANMV détaille plus en profondeur la question des excipients à usage vétérinaire.

2. Contexte réglementaire

a. Historique de la directive 2015/C 95/02

Les origines de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 parlant de l'évaluation formalisée du risque des BPF appropriées pour les excipients proviennent d'une modification dans la directive 2011/62/EU **(5)** modifiant elle-même la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments falsifiés ou FMD. L'article 46 point (f) 2ème alinéa de la directive 2015/C 95/02 a été corrigé suite à une nécessité réglementaire.

Ainsi, le précédent texte fut remplacé par :

« [...] pour se conformer aux principes et directives des bonnes pratiques de fabrication de médicaments et d'utiliser uniquement des substances actives, fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives. Pour cela, le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie la conformité du fabricant et des distributeurs de substances actives avec de bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de distribution en effectuant des audits sur les sites de fabrication et de distribution du fabricant et des distributeurs de substances actives. Le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie cette conformité soit par lui-même, soit sans préjudice de sa responsabilité conformément à la présente directive, par l'intermédiaire d'une entité agissant en son nom en vertu d'un contrat.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication doit veiller à ce que les excipients conviennent à l'usage des médicaments en vérifiant ce que sont les bonnes pratiques de fabrication. Cela doit être déterminé sur la base d'une évaluation du risque formalisée conformément aux directives applicables visées au cinquième alinéa de l'article 47. Cette évaluation du risque tient compte des exigences d'autres systèmes de qualité appropriés ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients et les précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication doit s'assurer que les bonnes pratiques de fabrication appropriées ainsi établies sont appliquées. Le titulaire de l'autorisation de fabrication doit documenter les mesures prises en vertu du présent paragraphe. »

À la suite de cette modification, la ligne directrice EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) fut à son tour révisée dans la Partie 1 – Chapitre 5 : Production aux sections 5.27 et 5.29 en mars 2015 **(6)** :

« Matériaux de départ

5.27 La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matériaux de départ, ainsi que leur achat et leur acceptation, doivent être documentés dans le cadre du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de contrôle doit être proportionnel aux risques posés par les matériaux individuels, en tenant compte de leur source, de leur processus de fabrication, de leur complexité de chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale à laquelle le produit est placé dans le médicament. La preuve à l'appui de chaque approbation fournisseur / matériel devrait être maintenue. Le personnel impliqué dans ces activités devrait avoir une connaissance actuelle des fournisseurs, de la chaîne d'approvisionnement et des risques associés. Dans la mesure du possible, les matériaux de départ doivent être achetés directement auprès du fabricant du matériau de départ. [...]

5.29 Pour l'approbation et la maintenance des fournisseurs de substances actives et d'excipients, il faut:

[...] Excipients : Les excipients et fournisseurs d'excipients devraient être contrôlés de manière appropriée en fonction des résultats d'une évaluation formelle du risque qualité conformément à la Commission européenne "Lignes directrices sur l'évaluation formalisée du risque pour la détermination des bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain".

Après une dernière publication, les directives de l'Union Européenne sur l'évaluation formalisée du risque pour déterminer les BPF appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain sont applicables depuis mars 2016.

En raison de ce contexte réglementaire, les groupes pharmaceutiques internationaux ont dû renforcer la formalisation concernant la procédure de maintenance des fournisseurs d'excipients. Une évaluation et un suivi de tous les fournisseurs impliqués sont devenus nécessaires pour se conformer aux lignes directrices.

b. Référentiels réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF sont principalement axées sur le respect des exigences du marché prévu par le fabricant et il faut se rappeler que la plupart des excipients ne sont pas fabriqués qu'à des fins pharmaceutiques. En raison des parts de marché souvent réduite que possèdent les excipients pharmaceutiques par rapport aux excipients alimentaires par exemple, les industriels se focalisent moins sur la réglementation de quelque chose qui leur rapporte peu. En effet, le temps investit dans les excipients pharmaceutiques à usage humain ne sera sans doute pas rentable en terme économique à court terme. Pourtant, il en va de la qualité de leur production pour la sécurité des patients consommateurs et de leur représentation au sein de la scène industrielle. Une revalorisation de leurs critères et requis réglementaires peut s'avérer bénéfique pour leur portefeuille de client, un rayon de manœuvre plus large permet de couvrir une plus grande clientèle.

Il existe pourtant plusieurs référentiels opposables, selon les Pays, concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives mais aucun pour les excipients dans la réglementation nationale ou européenne (7). Néanmoins, le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique pour la fabrication ou la distribution des excipients à usage pharmaceutique.

Les exigences des bonnes pratiques retenues devront tenir compte de l'utilisation prévue des excipients.

Ces exigences devront être établies sur la base des échanges avec les clients pharmaceutiques utilisateurs en aval (point 5.29 de la Partie 1 des BPF, articles L.5138-3 et R.5124-49-3 du CSP, lignes directrices européennes du 19 mars 2015 [2015/C 95/02]).

Des standards basiques sont utilisés dans la certification, tels que l'ISO 9001, ISO 22000 (International Organization for Standardization – Food Management Systems), EFfCI GMP (European Federation for Cosmetic Ingredients – GMP guide for Cosmetic Ingredients) ou USP/NF (US Pharmacopeial Convention – National Formulary) General Chapter <1078>. L'ISO 9001 possède les requis basiques concernant les BPF.

Un excipient ne peut être attribué à un grade pharmaceutique que s'il est conforme à des exigences plus strictes que les standards basiques précédemment cités. Cela comprend une spécification de Pharmacopée ou à des exigences réglementaires appropriées, et qu'il est fabriqué, reconditionné et manipulé conformément aux BPF et aux BPD de l'excipient appropriés (par exemple EXCiPACT GMP, EXCiPACT GDP, IPEC-PQG Excipient GMP Guide, IPEC Excipient GDP, WHO Excipient GTDP, NSF/IPEC/ANSI 363-2016).

i. L'ISO 9001:2015 : les requis des Systèmes de Management de la Qualité

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 160 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux. **(8)**

L'ISO 9001:2015 (dernière version) définit les critères pour un Système de Management de la Qualité. Il s'agit de la seule norme de cette famille à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation). Toute organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité, peut l'utiliser. De fait, plus d'un million d'entreprises et organismes dans plus de 170 pays ont un système de management de la qualité certifié conforme à la norme ISO 9001:2015.

Cette norme repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. ISO 9001:2015 aide à s'assurer que les clients obtiennent des produits et services uniformes et de bonne qualité, avec, en retour, de belles retombées commerciales.

ii. La Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration. **(9)**

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation.

Elles concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention.

Les textes juridiques suivants rendent obligatoire la Pharmacopée Européenne :

- La Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, élaborée par le Conseil de l'Europe,
- Un protocole adopté en 1994 qui modifie la Convention en vue de l'adhésion de l'Union européenne et définit les pouvoirs respectifs de l'Union européenne et de ses États membres au sein de la Commission européenne de Pharmacopée,
- les Directives européennes 2001/82/CE et 2001/83/CE (telles qu'amendées) relatives aux médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces textes maintiennent le caractère obligatoire des monographies de la Pharmacopée Européenne lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les parties contractantes de la Convention s'engagent à élaborer progressivement une pharmacopée qui sera commune aux pays intéressés et qui s'intitulera « Pharmacopée Européenne », ainsi qu'à prendre les mesures nécessaires pour que les monographies deviennent les normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs, via une mise en application directe ou indirecte (après traduction dans leur langue officielle) dans leur législation nationale.

Le rôle de la Pharmacopée Européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà.

Les monographies et autres textes de la Pharmacopée Européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins :

- des autorités réglementaires,
- des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants,
- des fabricants de médicaments et de leurs différents composants.

La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La mondialisation et l'expansion du commerce international dans le domaine du médicament ayant renforcé la nécessité de développer des normes de qualité de portée mondiale, la Commission travaille en collaboration étroite avec tous les utilisateurs de la Pharmacopée à travers le monde.

iii. Normes BPF excipient

Certaines entreprises pharmaceutiques valorisent en particulier les fournisseurs qui ont obtenu et maintenu la certification à une norme BPF excipient : IPEC-PQG et/ou EXCiPACT et/ou NSF/IPEC/ANSI 363-2014 GMP pour les excipients pharmaceutiques.

Ces bonnes pratiques de fabrications développées par des organismes certificateurs dans le domaine de l'excipient pharmaceutique sont d'application volontaire et ont été prises comme référentiels dans l'application de l'évaluation formalisée du risque.

IPEC-PQG

La Fédération de l'IPEC ou International Pharmaceutical Excipient Council, est une organisation mondiale composée d'associations régionales organisées pour promouvoir la qualité dans les excipients pharmaceutiques, a été formellement créée en janvier 2010. **(10)**

La Fédération de l'IPEC représente les cinq conseils internationaux régionaux d'excipients pharmaceutiques (IPEC) - IPEC-Amériques, IPEC Europe, IPEC Japon, IPEC Chine et IPEC Inde - et fournissent une voix unifiée pour promouvoir la meilleure utilisation des excipients dans les médicaments comme moyen d'améliorer le traitement et la sécurité des patients.

Les objectifs clés de la Fédération IPEC sont l'harmonisation des normes, la promotion de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement et le développement ultérieur de la certification de tiers, ainsi que la fourniture d'une source de conseils et d'expertise pour les autres parties prenantes sur les excipients.

Concernant le PQG ou Pharmaceutical Quality Group, il représente les intérêts des professionnels de la qualité dans les industries pharmaceutiques et les autres industries associées. **(11)**

Ses objectifs sont de promouvoir :

- L'échange ouvert d'informations et d'expériences en matière de qualité pharmaceutique,

- Le développement d'une approche cohérente de la qualité pharmaceutique et des bonnes pratiques pharmaceutiques (BPx),
- Le statut des personnes qualifiées et autres professionnels de l'assurance qualité pharmaceutique, et les représenter,
- L'éducation et la formation à la réalisation de la qualité pharmaceutique conformément aux exigences actuelles en matière de développement professionnel continu et comme moyen de réduire les risques pour la qualité des produits pharmaceutiques tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

Pour atteindre ces objectifs, les activités du Groupe consistent notamment à organiser des réunions sur des sujets d'actualité, à soumettre les commentaires des membres sur les modifications proposées aux directives et réglementations du secteur, à organiser des formations, à élaborer des codes de pratiques et des normes d'application pour les fournisseurs pharmaceutiques et à publier des Monographies sur des aspects d'assurance qualité de la fabrication pharmaceutique.

Il y a plus de 20 ans, l'IPEC et le PQG ont été les premières associations à publier un guide GMP (BPF) pour les excipients pharmaceutiques.

C'est pourquoi des publications et des lignes directrices sont émises et partagées aux membres de la Fédération (**12**), tels que « The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide (2017 - version mise à jour) », « IPEC Good Distribution Practices Guide (2017 - version mise à jour) », « IPEC Federation Position Paper on the EU Risk Assessment Guidelines for Excipients », « The IPEC Europe 'How-To' Document on EU Guidelines on Risk Assessment for Excipients (2016) », « The IPEC Risk Assessment for Pharmaceutical Excipients. Part I - Risk Assessment for Excipient Manufacturers (2017) », « The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline (2008) » ou « IPEC Quality Agreement Guide (2017) ». Ces documents et modèles simplifient grandement l'aspect réglementaire du management des fournisseurs grâce à l'harmonisation des pratiques.

Plus de 250 fabricants d'excipients, distributeurs et fabricants de produits finis pharmaceutiques nationaux et multinationaux sont membres d'au moins une unité régionale de l'IPEC et beaucoup sont membres de deux ou plus. La création d'organisations affiliées d'IPEC dans d'autres régions est également en cours.

L'IPEC-PQG est le pendant de l'ICH Q7 concernant les excipients pharmaceutiques. Pourtant, la différence principale de ces deux certifications est l'aspect opposable de leur application. Aussi, l'IPEC-PQG ne prend en compte dans ses textes que les fabricants d'excipients.

Ce type de certification a pour but d'éviter aux entreprises d'aller auditer le fabricant d'excipient et de faire sous-traiter cette activité aux auditeurs agréés par ces organismes certificateurs.

Les autres certifications tendent à ressembler à l'IPEC et à compléter les parties manquantes que sont les distributeurs. La certification EXCiPACT a donc été créée.

EXCiPACT

«International excipients certification » est un système volontaire de certification de tiers pour les fabricants, les fournisseurs et les distributeurs d'excipients pharmaceutiques dans le monde entier. Ce système est géré par EXCiPACT asbl (organisme à but non lucratif) enregistré à Bruxelles, créé et dirigé par les associations liées à l'industrie des excipients (IPEC, FECC, PQG, ...). **(13)**

La qualité des excipients doit être assurée tout au long de la fabrication et de la distribution. Ce système permet aux fournisseurs d'excipients de se faire certifier par les organismes indépendants et de prouver qu'ils ont adopté les meilleures pratiques dans leur système de gestion de la qualité pour assurer la sécurité de ces ingrédients.

L'EXCiPACT regroupe des textes provenant de l'IPEC, de l'ISO 9001-2015 et de l'ISO-17021 en ce qui concerne le processus de certification.

NSF/IPEC/ANSI 363 - 2014

Fondée en 1944 aux États-Unis en tant que National Sanitation Foundation, ils ont changé de nom en NSF International en 1990 alors qu'ils avaient élargi leurs services au-delà de l'assainissement et des marchés mondiaux. Les lettres du nom de l'organisation ne représentent aucun mot spécifique aujourd'hui. **(14)**

Les fabricants, les organismes de réglementation et les consommateurs se tournent vers NSF International pour élaborer des normes de santé publique et des programmes de certification qui aident à protéger les aliments, l'eau, les produits de consommation et l'environnement dans le monde. En tant qu'organisme indépendant et accrédité, ils développent des normes, testent et certifient des produits et des systèmes. Ils fournissent

des solutions de vérification, d'éducation et de gestion des risques pour la santé publique et l'environnement.

Les programmes de la NSF comprennent le test et la certification indépendants et externes des produits de traitement de l'eau potable et des filtres à eau, des équipements de restauration commerciale et un large éventail de produits de consommation tels que l'eau en bouteille, les compléments alimentaires, les produits de marques privées, les articles de soins personnels et les appareils électroménagers (laveuses, sècheuses et lave-vaisselle).

La certification NSF est reconnue par les organismes de réglementation aux niveaux local, national, fédéral et international. Elle démontre qu'un produit est conforme à toutes les exigences standard. NSF effectue des vérifications périodiques des installations et des tests de produits pour vérifier que le produit continue de se conformer à la norme.

iv. Article L. 5138-3 du Code de la Santé Publique

En parallèle de la mise en application de la ligne directrice européenne, l'Etat Français et le Code de la Santé Publique avaient pris des mesures similaires concernant l'évaluation des excipients :

« [...] les établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments à usage humain mentionnés à l'article L. 5124-1 [...] utilisent des excipients appropriés pour lesquels ils déterminent, sur la base d'une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission européenne, les bonnes pratiques de fabrication adéquates. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité pertinents, de la source et de l'utilisation prévue de ces excipients, ainsi que de précédents cas de défaut de qualité.» **(15)**

c. Référentiels réglementaires des Bonnes Pratiques de Distribution

Les précédentes certifications concernant les normes BPF excipient ne régissent pas uniquement les BPF. Ces BPF sont aussi complétées par des guides BPD pour les excipients pharmaceutiques.

Les principaux éléments liés aux bonnes pratiques de distribution des excipients sont :

- des distributeurs connus et agréés ;

- un Système de Management de la Qualité en place, et un personnel informé des exigences pharmaceutiques ;
- le stockage et l'expédition des matières réalisés de manière à ne pas altérer l'excipient ;
- des certificats d'analyse (CoA) devant être mis à disposition par le fournisseur.
- le fabricant d'origine et les intermédiaires manipulant le matériau doivent toujours être traçables et transparents, afin que les informations soient disponibles pour les autorités et les utilisateurs finaux, en aval et en amont ;
- des accords qualité pour mettre en relation toutes les parties impliquées dans la chaîne d'approvisionnement ;
- des mécanismes permettant le transfert d'informations, par exemple les informations qualité ou réglementaires et le contrôle des modifications doivent être décrits dans l'accord technique de qualité ou QTA.
- toutes les réclamations et autres informations concernant des matériels potentiellement défectueux doivent être soigneusement examinées selon des procédures écrites.
- le fabricant d'origine doit être informé en cas de rappel.

Il est indispensable de s'appuyer sur des références comme le paragraphe 5.29 se trouvant dans la Partie 1 des BPF Européennes **(16)** réglementant la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives, par extension les excipients, et les risques associés ; et le paragraphe 5.30 concernant la vérification systématique des produits et des contenants ainsi que tous les documents associés au transport de ces matières.

Dans la Partie 2 des BPF Européennes **(17)**, de même que dans l'ICH Q7 à la section 17 **(18)**, les acteurs de la chaîne d'approvisionnement sont décrits : agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs.

Quant à l'OMS, cette organisation a aussi rédigé des pratiques décrites dans le document WHO TRS-917 : GTDP for pharmaceutical starting materials **(19)**.

3. Mise en place et suivi de l'évaluation formalisée des excipients

a. Pourquoi faire une évaluation ?

Comme dit plus tôt, cette évaluation formalisée sert à classer chaque excipient en fonction d'un niveau de risque et elle doit être conduite sur l'excipient et sur le fournisseur et le fabricant de l'excipient. Cela dans le but de savoir si un maintien des affaires entre plusieurs acteurs de l'industrie pharmaceutique est acceptable, ou s'il y a la possibilité de mettre en place des mesures d'amélioration de la qualité. Ces acteurs sont le fabricant de médicament et le fabricant de matières premières, les excipients dans notre cas, en incluant les distributeurs de matières le cas échéant.

Le maintien des relations entre ces entités permet de garantir de façon continue la stabilité de la qualité et la conformité à l'utilisation prévue de l'excipient, autrement appelé bon usage.

Aujourd'hui nous admettons que le risque qualité existe et qu'il est fonction du produit, de l'activité. Tout risque qualité non maîtrisé aura indéniablement un impact sur l'utilisateur final.

L'objectif à ne pas perdre de vue est la sécurité d'utilisation des médicaments par le patient.

b. Type d'analyse de risque

Toute analyse de risque doit se dérouler selon ce processus :

- identification des risques
- analyse du risque
- évaluation du risque
- et maîtrise du risque divisée en réduction et acceptation du risque.

La ligne directrice 2015/C 95/02 devant être implémentée a une démarche qui peut se représenter comme suit (**Figure 1**) et qui reprend globalement le processus ci-dessus :

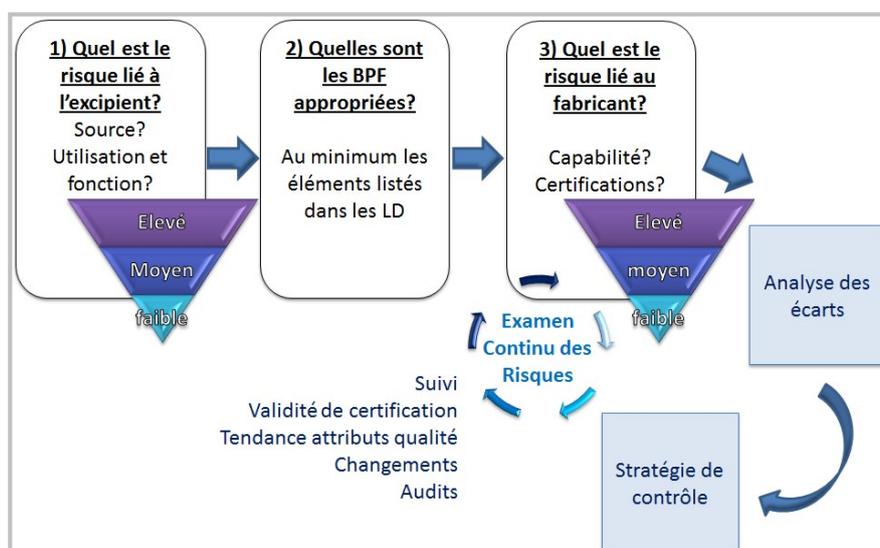


Figure 1: IPEC Europe – « How to do Document »

L'évaluation formalisée recommande de classer les excipients en fonction de niveaux de risque faible, moyen ou élevé. Cela est à conduire, tout d'abord, sur chaque excipient puis sera réalisé sur le fournisseur (ou fabricant) associé après vérification des BPF appropriées. Les écarts potentiels seront alors analysés et les résultats en découlant vérifiés lors des inspections des autorités de santé ou d'audits externes par les entreprises.

Il est possible de classer les excipients en fonction d'outils listés dans la norme ICH Q9 que l'on trouve dans la partie III des BPF - Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication. **(20)**

Dans notre cas, la méthode HACCP ou analyse des risques et maîtrise des points critiques peut servir de base à notre processus. Elle se déroule suivant plusieurs étapes :

- constitution d'une équipe,
- définition du champ d'étude,
- la description complète du procédé,
- identification de l'usage réel de produit chez le patient,
- constitution d'un diagramme-bloc du procédé ou arbre de décision,
- lister les dangers associés à chaque étape,
- déterminer les points critiques de contrôle (CCP),
- définir les limites applicables aux CCP,
- mettre en place d'un système de mesure par CCP,
- définir les actions correctives si écart,
- établir les procédures et systèmes de vérification et d'audit,
- et établir la documentation.

Risque lié à l'excipient

Dans le chapitre 2 des lignes directrices du 19 mars 2015 (**Annexe 1**), nous pouvons trouver une liste de critères préconisés par les instances.

Ces critères sont non limitatifs (non exhaustifs) et prennent en compte des aspects de risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source et s'assurer d'une matière d'origine de qualité :

- l'encéphalopathie spongiforme transmissible qui régit les excipients d'origine animale tels que les capsules de gélatine ;
- la possibilité de contamination virale, microbiologique ou par des endotoxines/pyrogènes qui est un critère purement BPF pouvant se produire régulièrement pendant la fabrication ;
- 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 ;
- l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles ;

- la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations dédiées ;
- 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 ;
- la complexité de la chaîne d'approvisionnement (**Annexe 2**). Il est impératif de vérifier la non dégradation du produit et de retracer toutes les étapes pour établir une assurance selon un contrat qualité ;
- la stabilité de l'excipient : par exemple des produits intermédiaires avec une durée de vie de l'ordre de 2 ans alors que la fabrication et l'approvisionnement de l'excipient prend 6 mois. Il faudra alors tenir compte de ces délais pour les tests de stabilité ;
- la preuve de l'intégrité du conditionnement.

Il faut aussi tenir compte d'une liste de critères concernant l'utilisation et la fonction de chaque excipient. Les critères suivants sont à adapter selon les besoins de l'utilisateur :

- la forme pharmaceutique (voie d'administration) et l'utilisation du médicament contenant l'excipient ;
- la fonction de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc. Cela permet d'avoir une idée de l'effet sur la biodisponibilité ;
- la proportion de l'excipient dans la composition du médicament ;
- la consommation journalière de l'excipient par le patient afin d'évaluer la durée d'administration du médicament contenant cet excipient ;
- les défauts de qualité ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau mondial qu'à celui d'une entreprise locale ;
- le fait que l'excipient soit un mélange ou non, nécessaire à définir sa composition si il y a présence de composants multiples ;
- les effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament ;
- d'autres facteurs, dont la pertinence pour garantir la sécurité des patients est identifiée ou avérée.

Des appréciations sont données pour chaque critère d'un excipient. Dans le tableau suivant (**Tableau 3**), il est possible d'avoir un exemple d'appréciations pour quelques critères :

Tableau 3 : - Exemple d'appréciation des critères du risque lié à l'excipient

Classement	Faible	Moyen	Haut
Route d'administration du médicament	Orale, peau non lésée	Peau lésée, Membrane muqueuse (par exemple intranasale)	Ophtalmique, Parentérale
Fonction de l'excipient dans le produit fini	Aucun effet sur l'attribut qualité critique du produit fini	Impact sur l'attribut qualité critique, mais impact modéré sur la biodisponibilité / stabilité active	Impact élevé sur la biodisponibilité / stabilité active
Composition de l'excipient	Une seule entité chimique, agents de grade alimentaire ou répertorié GRAS (generally recognized as safe = généralement reconnu comme sûr)	mélange de composants chimiquement apparentés (par exemple polyol) ou excipients transformés chimiquement	Mélanges complexes (par exemple produits naturels) à l'exception des agents de grade alimentaire ou répertorié GRAS
Matériau d'origine	Origine synthétique, minérale, végétale	Origine animale, humaine	
Proportion de l'excipient dans le produit fini	< x%	x% < ... < y%	> y%
Durée d'administration du produit fini	Traitement < y mois		> y mois, ou administration chronique

Puis, grâce à une attribution d'une valeur à chaque niveau d'appréciation pour chaque critère, nous pouvons définir un score (**Tableau 4**) :

Tableau 4 : Estimation des valeurs sur l'appréciation des critères du risque lié à l'excipient et calcul du score

Classement	Faible	Moyen	Haut
Valeur (W)	1	3	10
Route d'administration du médicament	Orale, peau non lésée	Peau lésée, Membrane muqueuse (par exemple intranasale)	Ophtalmique, Parentérale
Fonction de l'excipient dans le produit fini	Aucun effet sur l'attribut qualité critique du produit fini	Impact sur l'attribut qualité critique, mais impact modéré sur la biodisponibilité / stabilité active	Impact élevé sur la biodisponibilité / stabilité active
Composition de l'excipient	Une seule entité chimique, agents de grade alimentaire ou répertorié GRAS (generally recognized as safe = généralement reconnu comme sûr)	mélange de composants chimiquement apparentés (par exemple polyol) ou excipients transformés chimiquement	Mélanges complexes (par exemple produits naturels) à l'exception des agents de grade alimentaire ou répertorié GRAS
Matériau d'origine	Origine synthétique, minérale, végétale	Origine animale, humaine	
Proportion de l'excipient dans le produit fini	< x%	x% < ... < y%	> y%
Durée d'administration du produit fini	Traitement < y mois		> y mois, ou administration chronique
Résultat	Risque Faible	Risque Moyen	Haut Risque
	$\Sigma (W) < X$	$X \leq \Sigma (W) < Y$	$\Sigma (W) \geq Y$
	requis Système Qualité basique	requis BPF IPEC/PQG	requis BPF IPEC/PQG et justificatifs supplémentaires

Le score calculé est une estimation du niveau de risque de l'excipient. Si le Guide Européen décrit les critères essentiels à considérer pour l'analyse de risque, il appartient à chaque entreprise pharmaceutique de définir le niveau de pondération de chaque critère et les seuils (X et Y) permettant d'évaluer le risque global. Cette approche et les critères de décisions qui seront pris vis-à-vis de l'utilisation d'une source d'approvisionnement d'un excipient doivent être clairement définis dans le système qualité, et peuvent être évalués lors d'inspections des autorités de santé. J'ai eu l'occasion d'utiliser plusieurs de ces critères en entreprise pour estimer et classer des excipients en niveaux de risque faible, moyen et élevé.

BPF appropriées

À partir de ce classement en 3 niveaux de risque distincts, des requis BPF pour établir le profil du fabricant sont définis, comme par exemple :

- requis Système Qualité basique (e.g. ISO 9001, 22000...) pour le risque faible,
- requis BPF IPEC/PQG pour le risque moyen,
- et requis BPF IPEC/PQG et justificatifs supplémentaires pour le risque élevé.

Contrairement aux autres niveaux de risques, la procédure à risque élevé a besoin de renforcer les standards des Bonnes Pratiques IPEC/PQG par des requis additionnels dédié à la matière ou au tiers. De plus, une validation robuste de l'assurance de la cohérence de la fabrication (un document de validation des méthodes par exemple) doit être demandée pour documenter et garantir les BPF appropriées et la conformité à l'utilisation prévue.

Le but principal de ces requis BPF est de s'assurer par un certificat que la revendication du fabricant ou fournisseur est avérée.

Risque lié au fabricant

Si ces derniers requis n'ont pas été respectés après l'étude de la documentation disponible et des précédents rapports d'audit, le résultat de l'évaluation annuelle du fournisseur doit être pris en compte. Ce dernier sert à finaliser l'évaluation formalisée du risque.

Ce résultat s'appuie sur l'historique du fournisseur selon différents critères définis au préalable par l'entreprise : le volume de produits achetés, les non conformités détectées lors des précédents audits, le système qualité et logistique du fournisseur, et la gestion des changements.

Analyse des écarts

Si la précédente évaluation apparaît défavorable, un rationnel doit être émis pour justifier l'arrêt du travail avec ce fournisseur ou le maintien des approvisionnements avec l'éventualité de mise en place de mesures d'amélioration.

Le rationnel type est composé de plusieurs parties, permettant à l'utilisateur final de comprendre la démarche au fil de la lecture :

- La description de l'objectif du document entre l'entreprise et le fournisseur,
- Le contexte réglementaire,
- L'évaluation formalisée du risque en elle-même avec des copies ou les résultats des documents récoltés

L'objectif principal de toute cette démarche est de savoir s'il est possible de mettre en place des mesures améliorant le système qualité pour éviter l'arrêt des relations de travail entre les entités concernées.

L'ANSM a réalisé une campagne d'inspection **(21)** relative à la gestion des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) par les établissements pharmaceutiques fabricants de produits finis que sont les substances actives ou les excipients. Cette dernière met en évidence, d'après des critères propres à cette campagne, « [...] que globalement la gestion des fabricants/distributeurs de MPUP est satisfaisante. Comme attendu, cette gestion est mieux appréhendée lorsqu'il s'agit de principes actifs plutôt que d'excipients. Les modalités de gestion des fabricants/distributeurs de MPUP sont variées d'un établissement fabricant de PF à un autre. Des efforts restent à fournir dans la rédaction de cahiers de charges et la réalisation des audits. La parution de nouvelles exigences concernant la gestion du risque sur l'approvisionnement des excipients doit permettre de renforcer la sécurisation du circuit de ce type de MPUP, tout en sachant que les fabricants de PF ont anticipé la publication de ces nouvelles exigences. La difficulté reste la maîtrise des fabricants d'excipients mais aussi de toute la chaîne de distribution des matières. Depuis l'entrée en vigueur du nouveau chapitre 5 des BPF n°2015/12 bis et des lignes directrices du 19 mars 2015, la Direction de l'Inspection de l'ANSM apporte une vigilance particulière à leur mise en œuvre. »

Stratégie de contrôle et suivi

Pour assurer un examen continu des risques, une stratégie de contrôle doit être bien définie par un suivi régulier, une vérification périodique de validité de certification, une élaboration

de la tendance des attributs qualité, un suivi amélioré des changements et l'instauration d'audits plus récurrents par exemple.

Les audits ont la possibilité d'être réalisés par des prestataires ou des organismes indépendants. Grâce à cela, les entreprises peuvent éviter de faire ces audits externes par elles-mêmes et tout de même s'assurer que le niveau BPF est bien mis en place.

Parallèlement à toutes ces démarches, la communication relative au risque doit être partagée en interne entre les décideurs et communiquée aux tiers concernés ou intéressés que sont les autorités de tutelle, l'industrie pharmaceutique et les patients.

Cette communication pourrait se dérouler sous forme de formation ou de conférences à caractères informatives afin que l'aspect réglementaire soit abordable et couvre un plus large public d'intéressés.

c. Guide MPUP : Gestion Qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique

Un dernier document peut servir de référence à l'implémentation de cette ligne directrice et dans l'évolution du contexte réglementaire actuel. Le guide MPUP - Gestion Qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique a été réalisé par le Forum Matières Premières, un groupe de contributeurs industriels, au sein du Groupe Qualité du LEEM. Il sera régulièrement revu, pour tenir compte des évolutions réglementaires. **(22)**

L'Objectif de ce Guide est de lister les exigences, les textes réglementaires, principalement, français et européens et les documents supports, et de noter des recommandations de mise en œuvre, afin d'assurer la Qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique par un contrôle approprié des Matières elles-mêmes, et de leur chaîne d'approvisionnement.

Ce guide concerne les substances actives et les excipients utilisés pour fabriquer des médicaments. Les requis généraux des BPF concernant les matières premières s'appliquent également aux articles de conditionnement.

Conclusion

Le Guide d'analyse de risque publié en Partie III des BPF permet de définir une méthodologie pour garantir l'efficacité et l'innocuité des médicaments à usage humain.

Grâce à ces Lignes Directrices européennes et aux outils mis à disposition par les Autorités de Santé, les entreprises sont à même de réaliser leur propre évaluation formalisée du risque pour la détermination des bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain.

Comme dit précédemment, cette gestion est mieux appréhendée lorsqu'il s'agit de substances actives plutôt que d'excipients, et des efforts restent à fournir dans de nombreux domaines tels que la rédaction de cahiers des charges et la réalisation des audits. Selon la Direction de l'Inspection de l'ANSM, la difficulté reste la maîtrise des fabricants d'excipients des nouvelles exigences applicables (depuis l'entrée en vigueur du nouveau chapitre 5 des BPF n°2015/12 bis et des lignes directrices du 19 mars 2015) mais aussi de toute la chaîne de distribution des matières.

L'analyse de risque d'un excipient pouvant être catégorisé en risque élevé ou bas (selon la formule, le mode d'administration, et tous les autres critères nécessaires à sa classification) implique d'adapter les exigences et le mode de contrôle du fabricant. Il n'est pourtant pas concevable de faire des compromis pour maintenir l'approvisionnement de la matière dans le contexte d'une évaluation formalisée, concernant la sécurité du patient et l'efficacité du médicament. Les conclusions de l'analyse de risque doivent permettre de justifier le maintien ou la suspension des approvisionnements d'un excipient lorsque le fournisseur possède ou ne possède pas le niveau de qualité requis.

Il est indispensable de définir le niveau de contrôle adapté des fournisseurs. Cela passe, par exemple, par la rédaction de cahier des charges, la planification d'audits plus fréquents, la possibilité de mise en place de contrôles renforcés à réception, la communication des indicateurs qualité aux fournisseurs, etc.

Les entreprises doivent insister sur la mise en place d'outils de contrôle renforcé du risque comme le décrit le Guide ICH Q9 (23). Avec des outils bien établis, il est ensuite possible d'être confiant que ce que l'on fait est conforme au niveau de qualité nécessaire.

L'amélioration de la qualité des excipients est difficilement quantifiable ou évaluable à court terme. Chaque entreprise possède sa propre méthode dont les requis réglementaires sont basés sur des textes identiques.

Pour espérer avoir un aperçu de l'impact de la mise en application de la ligne directrice nous avons besoin de plusieurs années de recul afin de récolter de possibles événements ou défauts qualité pouvant remettre en question la méthodologie proposée.

Il serait possible qu'une Autorité de Santé propose aux laboratoires pharmaceutiques une méthodologie précise avec des modèles de documents, inspiré des travaux réalisés par un consensus de laboratoires pharmaceutiques. Cela pourrait éviter tout écart ou manquement aux lignes directrices et permettrait d'avoir un support reproductible par n'importe quelle instance. Pourtant, une méthodologie accompagnée de modèles rigides ne permettrait pas une flexibilité de décisions ni de manœuvre que les entreprises possèdent aujourd'hui.

Les priorités et les enjeux de marché sont à même de ralentir le processus de réalisation de ce type de document en raison du milieu agro-alimentaire qui a un impact plus large sur la commercialisation des excipients que l'industrie pharmaceutique.

Dans un futur proche, espérons que les industries agro-alimentaire et pharmaceutique cohabitent au mieux dans l'intérêt du consommateur et du patient.

Bibliographie

1. PONT E. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la Pharmacopée Européenne : évolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle [Internet] [Pharmacie]. Limoges; 2011. Disponible sur: file:///C:/Users/Pierre/Downloads/P20113344.pdf ; **page 16**
2. Dr. F. Pieri, Dr. D. Paya, Dr. R. Lawson Dr. C. Untereiner, Pr. P. Wehrlé. FORMES PHARMACEUTIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION. Pharmacologie et Thérapeutique - IFSI S1 ; 2013 ; **page 17**
3. Les excipients à effet notoire - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html> ; **page 18**
4. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bonnes-pratiques-de-fabrication-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-0> ; **page 20**
5. Extrait du Journal Officiel de l'Union Européenne, Directive 2011/62/EU du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011, modifiant la directive 2001/83/CE du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'entrée dans la chaîne d'approvisionnement juridique des médicaments falsifiés (FMD) ; article 46 point (f) ; **page 22**
6. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) ; Partie 1 – Chapitre 5 : Production - sections 5.27 et 5.29 applicables le 1^{er} mars 2015 ; **page 22**
7. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/1) ; **page 24**
8. ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet]. [cité 13 juill 2018].

- Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/home.html> ; **page 25**
9. Contexte et Mission - Pharmacopée européenne [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/Contexte-pharmacopee-europeenne-50.html> ; **page 25**
 10. IPEC Federation | IPEC Federation [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ipec.org/about> ; **page 27**
 11. The Constitution > [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.pqg.org/pharma/the-pqg/the-constitution> ; **page 27**
 12. IPEC Europe – IPEC Guidelines [Internet] [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://ipec-europe.org/page.asp?pid=59> ; **page 28**
 13. Home - Excipact [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.excipact.org/> ; **page 29**
 14. NSF International, the Public Health and Safety Organization - NSF International [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.nsf.org/about-nsf/> ; **page 29**
 15. Code de la santé publique - Article L5138-3 | Legifrance [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690170&dateTexte=&categorieLien=cid> ; **page 30**
 16. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) ; Partie 1 – Chapitre 5 : Production - sections 5.29 et 5.30 ; **page 31**
 17. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) ; Partie 2 – Exigences de base pour les substances actives utilisées comme matières ; **page 31**
 18. Abraham J. – ICH Q7 Guideline - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cité 24 oct 2018]. p. 1041-54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897> ; **page 31**
 19. WHO TRS-917: GTDP for pharmaceutical starting materials ; **page 31**
 20. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM: Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - PARTIE III DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2) ; **page 33**

21. Synthèses d'inspection : Etablissements pharmaceutiques, exploitants, distributeurs etc..
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Syntheses-d-inspection-Etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc/\(offset\)/1#paragraph_141547](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Syntheses-d-inspection-Etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc/(offset)/1#paragraph_141547) ; **page 39**
22. GUIDE LEEM MPUP : Gestion Qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique ; 24 Mars 2017 ; **page 40**
23. Quality Guidelines : ICH – ICH Q9 [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> ; **page 41**

Annexe 1

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/CE¹.

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 qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts 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 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 continue.

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.

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 1^{er}, 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 qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.
- 2.2. Ces principes de gestion du risque 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

(1) 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).

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 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 (non limitatif) :
- i) l'encéphalopathie spongiforme transmissible;
 - ii) la possibilité de contamination virale;
 - iii) La possibilité de contamination microbiologique ou par des endotoxines/pyrogènes ;
 - iv) 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;
 - v) l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles;
 - vi) la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations dédiées;
 - vii) 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;
 - ix) la stabilité de l'excipient;
 - x) 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 mondial qu'à celui d'une entreprise locale;
 - vi) le fait que l'excipient soit un mélange ou non;
 - 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 ou la 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 fonction détaillées pour les dirigeants et le personnel encadrant 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 identifiés comme nécessaire au regard des activités prévues;
- vi) la mise à disposition et l'entretien de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues;
- vii) des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité;
- viii) 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 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 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, une revue continue des risques devrait être réalisée 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 qualité 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 2 : Exemple de la chaîne d'approvisionnement des matières premières pharmaceutiques nécessaires à la fabrication de l'huile de ricin hydrogénée

La chaîne d'approvisionnement de l'excipient pharmaceutique « huile de ricin hydrogénée » est résumée ci-dessous :

L'huile de ricin hydrogénée provient de la transformation chimique de l'huile de ricin, elle-même extraite de ricin cultivé en Asie.

La fabrication initiale du matériau de départ est réalisée par un site de production en Inde. Son rôle est de fabriquer, tester, échantillonner et libérer le produit. La société livre ensuite le produit en vrac sous forme solide au fournisseur avec un certificat d'analyse conforme aux spécifications approuvées. Ce produit est convoyé par bateau et camion depuis l'Inde jusqu'en l'Europe.

Le fournisseur, situé en Belgique, reçoit et stocke le produit provisoire. Il a un rôle de fournisseur, de distributeur et de gestionnaire de la chaîne d'approvisionnement. La forme solide est fondue chez le fournisseur sous forme liquide afin de faciliter son utilisation. Ce produit est ensuite envoyé à un fabricant intermédiaire se trouvant aux Pays-Bas pour la dernière étape de fabrication. Le transport par camion doit être surveillé afin d'avoir une température constante et de garder le produit sous forme liquide.

Un échantillonnage et des tests intermédiaires sont effectués avant l'opération de broyage. L'échantillonnage du produit fini est réalisé par le fabricant intermédiaire. Des échantillons sont fournis au fournisseur pour les tests et conservent un échantillon du produit fini. Un échantillon est conservé pour examen ultérieur si nécessaire jusqu'à l'acceptation du produit fini par le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament dont l'excipient en fait partie.

Le fabricant intermédiaire agit en tant qu'entrepreneur sous contrat par commande du fournisseur. Cet intermédiaire assure le broyage et le conditionnement de la poudre pour l'huile de ricin hydrogénée. L'emballage et l'étiquetage final sont définis dans les spécifications techniques du produit.

Le produit et les échantillons sont renvoyés dans les locaux du fournisseur et stockés en quarantaine.

Le produit fini est testé par une entreprise de services d'analyse conseillée par le détenteur de l'AMM ou choisie par le fournisseur selon l'accord qualité mis en place, agissant en tant que contractant sous la responsabilité du fournisseur.

Le produit fini (excipient) est validé par le fournisseur avant expédition sur le site de fabrication du médicament final du détenteur de l'AMM. Le produit est expédié avec les spécifications techniques du produit.

Le fournisseur faisant office de distributeur porte la responsabilité de la qualité à chaque étape.

NOM et Prénom : BRIAND Pierre.....

TITRE DE LA THESE

Bonnes Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain, mise en place de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 au sein d'un groupe international.....

.....

.....

.....

.....

Rennes, le

13/07/18
D. G. Burov
Arquet

Le Président de thèse :

Le Directeur de thèse :

A. Becart
A. BECART
13 Juillet 2018

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

D. ALIS
D. ALIS

BRIAND, Pierre - Bonnes Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain : mise en place de la ligne directrice fondée sur la directive 2001/83/CE au sein d'un groupe international

51 feuilles, 1 illustration, 4 tableaux, 30 cm - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2018 ; N°

Résumé français

Un médicament est constitué d'une substance active, qui prend en charge la pathologie, et d'excipients qui seront le point central de cette présentation. Une ligne directrice européenne fondée sur la directive 2001/83/CE a été établie en mars 2015 et encadre les excipients. Elle décrit la nécessité d'une évaluation formalisée du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain. L'objectif est de classer chaque excipient en fonction d'un niveau de risque, ainsi que le fournisseur associé. Les outils disponibles seront aussi présentés et permettent aux industriels ou personnes non initiées au management de la qualité de comprendre l'utilité de cette ligne directrice.

Résumé anglais [facultatif]

A drug consists of an active pharmaceutical ingredient, which supports the pathology, and excipients that will be the focus of this presentation. A European guideline based on Directive 2001/83 / EC was established in March 2015 and covers excipients. It describes the need for a formalized risk assessment to determine the appropriate GMP for excipients used in human medicines. The objective is to classify each excipient according to a level of risk, as well as the associated supplier. The tools available will also be presented and allow industrials or people not initiated to quality management to understand the usefulness of this guideline.

Rubrique de classement : MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mots-clés : BPF – Excipients – Fournisseurs – Qualité –
Réglementation – Analyse de risque

Mots-clés anglais MeSH : GMP – Excipients – Suppliers – Quality – Regulation
– Risk analysis

JURY :
Président : Pr Gwenola BURGOT
Asseseurs : Dr Alain BECART [directeur de thèse]
Dr Arnaud BRUYERE [examinateur]
Dr Briec TREHIN [examinateur]