

2021-2022

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**LE TRANSFERT ET
L'INDUSTRIALISATION
D'UN MEDICAMENT CHEZ UN
SOUS-TRAITANT FRANCAIS**

Chicoteau Rose |

Née le 03 mai 1994 à Angers (49)

Sous la direction de Mme Tavernier Myriam |
et la co-direction de Mme Venier-Julienne Marie-Claire

Membres du jury

M. Séraphin Denis | Président

Mme Tavernier Myriam | Directeur

Mme Venier-Julienne Marie-Claire | Co-Directeur

Mme Olga-Maeva d'Almeida | Membre

Soutenue publiquement le :
16 décembre 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | | |
|-----------------------------|--|-----------|
| ABRAHAM Pierre | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| ANGOULVANT Cécile | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| ANNWEILER Cédric | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | Médecine |
| ASFAR Pierre | REANIMATION | Médecine |
| AUBE Christophe | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |
| AUGUSTO Jean-François | NEPHROLOGIE | Médecine |
| BAUFRETON Christophe | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine |
| BELLANGER William | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| BENOIT Jean-Pierre | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| BIERE Loïc | CARDIOLOGIE | Médecine |
| BIGOT Pierre | UROLOGIE | Médecine |
| BONNEAU Dominique | GENETIQUE | Médecine |
| BOUCHARA Jean-Philippe | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE | Médecine |
| BOUET Pierre-Emmanuel | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| BOUVARD Béatrice | RHUMATOLOGIE | Médecine |
| BOURSIER Jérôme | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| BRIET Marie | PHARMACOLOGIE | Médecine |
| CALES Paul | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| CAMPONE Mario | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE | Médecine |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| CASSEREAU Julien | NEUROLOGIE | Médecine |
| CONNAN Laurent | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| COPIN Marie-Christine | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| COUTANT Régis | PEDIATRIE | Médecine |
| CUSTAUD Marc-Antoine | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| CRAUSTE-MANCIET Sylvie | PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE | Pharmacie |
| DE CASABIANCA Catherine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| DESCAMPS Philippe | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| D'ESCATHA Alexis | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| DINOMAS Mickaël | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION | Médecine |
| DUBEE Vincent | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES | Médecine |
| DUCANCELLE Alexandra | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| DUVAL Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe | PEDOPSYCHIATRIE | Médecine |
| EVEILLARD Mathieu | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Pharmacie |
| FAURE Sébastien | PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique | ANATOMIE | Médecine |
| FOUQUET Olivier | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine |
| FURBER Alain | CARDIOLOGIE | Médecine |
| GAGNADOUX Frédéric | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| GOHIER Bénédicte | PSYCHIATRIE D'ADULTES | Médecine |
| GUARDIOLA Philippe | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| GUILLET David | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| HAMY Antoine | CHIRURGIE GENERALE | Médecine |
| HENNI Samir | MEDECINE VASCULAIRE | Médecine |
| HUNAUT-BERGER Mathilde | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

| | | |
|------------------------------|---|-----------|
| IFRAH Norbert | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| JEANNIN Pascale | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| KEMPF Marie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| KUN-DARBOIS Daniel | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE | Médecine |
| LACOEUILLE FRANCK | RADIOPHARMACIE | Pharmacie |
| LACOURREYE Laurent | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE | Médecine |
| LAGARCE Frédéric | BIOPHARMACIE | Pharmacie |
| LARCHER Gérard | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION | Médecine |
| LEBDAI Souhil | UROLOGIE | Médecine |
| LEGENDRE Guillaume | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| LEGRAND Erick | RHUMATOLOGIE | Médecine |
| LERMITE Emilie | CHIRURGIE GENERALE | Médecine |
| LEROLLE Nicolas | REANIMATION | Médecine |
| LUNEL-FABIANI Françoise | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| MARCHAIS Véronique | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic | DERMATO-VENERELOGIE | Médecine |
| MAY-PANLOUP Pascale | BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION | Médecine |
| MENEI Philippe | NEUROCHIRURGIE | Médecine |
| MERCAT Alain | REANIMATION | Médecine |
| PAPON Nicolas | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine | CHIMIE GENERALE | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle | PEDIATRIE | Médecine |
| PETIT Audrey | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| PICQUET Jean | CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE | Médecine |
| PODEVIN Guillaume | CHIRURGIE INFANTILE | Médecine |
| PROCACCIO Vincent | GENETIQUE | Médecine |
| PRUNIER Delphine | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| PRUNIER Fabrice | CARDIOLOGIE | Médecine |
| RAMOND-ROQUIN Aline | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| REYNIER Pascal | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| RICHARD Isabelle | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION | Médecine |
| RICHOMME Pascal | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| RODIEN Patrice | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES | Médecine |
| ROQUELAURE Yves | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| ROUGE-MAILLART Clotilde | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE | Médecine |
| ROUSSEAU Audrey | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| ROUSSEAU Pascal | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE | Médecine |
| ROUSSELET Marie-Christine | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| ROY Pierre-Marie | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| SAULNIER Patrick | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis | CHIMIE ORGANIQUE | Pharmacie |
| SCHMIDT Aline | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| TRZEPIZUR Wojciech | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| UGO Valérie | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| URBAN Thierry | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| VAN BOGAERT Patrick | PEDIATRIE | Médecine |
| VENARA Aurélien | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE | Médecine |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| VERNY Christophe | NEUROLOGIE | Médecine |
| WILLOTEAUX Serge | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|------------------------------|---|-----------|
| BAGLIN Isabelle | CHIMIE THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| BEGUE Cyril | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| BELIZNA Cristina | MEDECINE INTERNE | Médecine |
| BELONCLE François | REANIMATION | Médecine |
| BENOIT Jacqueline | PHARMACOLOGIE | Pharmacie |
| BESSAGUET Flavien | PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE | Pharmacie |
| BLANCHET Odile | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| BOISARD Séverine | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| BRIET Claire | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES | Médecine |
| BRIS Céline | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Pharmacie |
| CAPITAIN Olivier | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE | Médecine |
| CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| CHEVALIER Sylvie | BIOLOGIE CELLULAIRE | Médecine |
| CLERE Nicolas | PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE | Pharmacie |
| COLIN Estelle | GENETIQUE | Médecine |
| DERBRE Séverine | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE | Pharmacie |
| DOUILLET Delphine | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| FERRE Marc | BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| FORTRAT Jacques-Olivier | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| GUEIFF Jessica | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| HAMEL Jean-François | BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE | Médicale |
| HELESBEUX Jean-Jacques | CHIMIE ORGANIQUE | Pharmacie |
| HERIVAUX Anaïs | BIOTECHNOLOGIE | Pharmacie |
| HINDRE François | BIOPHYSIQUE | Médecine |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE | Médecine |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| KHIATI Salim | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| LANDREAU Anne | BOTANIQUE/ MYCOLOGIE | Pharmacie |
| LEGEAY Samuel | PHARMACOCINETIQUE | Pharmacie |
| LEMEE Jean-Michel | NEUROCHIRURGIE | Médecine |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise | CHIMIE GENERALE | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck | BIOLOGIE CELLULAIRE | Médecine |
| LIBOUBAN Hélène | HISTOLOGIE | Médecine |
| LUQUE PAZ Damien | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE | Médecine |
| MABILLEAU Guillaume | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE | Médecine |
| MALLET Sabine | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| MAROT Agnès | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE | Pharmacie |
| MESLIER Nicole | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| MIOT Charline | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| MOUILLIE Jean-Marc | PHILOSOPHIE | Médecine |
| NAIL BILLAUD Sandrine | IMMUNOLOGIE | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Médecine |
| PAPON Xavier | ANATOMIE | Médecine |
| PASCO-PAPON Anne | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |
| PECH Brigitte | PHARMACOTECHNIQUE | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence | SOCIOLOGIE | Médecine |
| PIHET Marc | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE | Médecine |
| POIROUX Laurent | SCIENCES INFIRMIERES | Médecine |
| PY Thibaut | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| RINEAU Emmanuel | ANESTHESIOLOGIE REANIMATION | Médecine |



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

| | | |
|---------------------------|--|-----------|
| RIOU Jérémie | BIostatistiques | Pharmacie |
| RIQUIN Elise | Pedopsychiatrie ; Addictologie | Médecine |
| RONY Louis | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique | Médecine |
| ROGER Emilie | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| SAVARY Camille | Pharmacologie-Toxicologie | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise | Chirurgie Infantile | Médecine |
| SCHINKOWITZ Andréas | Pharmacognosie | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence | Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique | Pharmacie |
| TEXIER-LEGENDRE Gaëlle | Médecine Générale | Médecine |
| VIAULT Guillaume | Chimie Organique | Pharmacie |

AUTRES ENSEIGNANTS

| | | |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|
| ATER | | |
| ELHAJ MAHMOUD Dorra | IMMUNOLOGIE | Pharmacie |
| | | |
| PRCE | | |
| AUTRET Erwan | ANGLAIS | Santé |
| BARBEROUSSE Michel | INFORMATIQUE | Santé |
| FISBACH Martine | ANGLAIS | Santé |
| O'SULLIVAN Kayleigh | ANGLAIS | Santé |
| RIVEAU Hélène | ANGLAIS | |
| | | |
| PAST | | |
| CAVAILLON Pascal | PHARMACIE INDUSTRIELLE | Pharmacie |
| DILÉ Nathalie | OFFICINE | Pharmacie |
| GUILLET Anne-Françoise | PHARMACIE DEUST PREPARATEUR | Pharmacie |
| MOAL Frédéric | PHARMACIE CLINIQUE | Pharmacie |
| PAPIN-PUREN Claire | OFFICINE | Pharmacie |
| KAASSIS Mehdi | GASTRO-ENTEROLOGIE | Médecine |
| GUITTON Christophe | MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION | Médecine |
| SAVARY Dominique | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| POMMIER Pascal | CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE | Médecine |
| PICCOLI Giorgia | NEPHROLOGIE | Médecine |
| | | |
| PLP | | |
| CHIKH Yamina | ECONOMIE-GESTION | Médecine |
| | | |

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Rose Chicoteau déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

signé par l'étudiante le **26 / 11 / 2022**

A mon jury, merci.

A Monsieur le **Professeur Denis Séraphin**, Professeur de Chimie Organique et co-reponsable de la section industrie à la Faculté de Pharmacie d'Angers, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

A Madame **Myriam Tavernier**, Directrice du Département Transfert et Industrialisation et Systèmes d'Informations de Delpharm Orléans, pour avoir accepté la direction de cette thèse et surtout pour m'avoir donné ma chance et me faire découvrir chaque jour un métier passionnant.

A Madame le **Professeur Marie-Claire Venier-Julienne**, Professeur de Pharmacotechnie et co-responsable de la section Industrie de la Faculté de Pharmacie d'Angers pour avoir accepté la co-direction de cette thèse et l'intérêt apporté à mon travail.

A Madame **Olga-Maeva d'Almeida**, Pharmacien-adjointe chez Curium pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury.

A ma famille, merci.

A mes parents, **Cécile** et **Pierre**, merci pour tout. Merci d'avoir toujours été là pour moi, pour le bon et le moins bon. Merci de m'avoir transmis les valeurs du travail et de l'acharnement. Je n'en serai pas là sans vous.

A ma grande sœur **Marthe**, son mari **Pierre** et la petite **Céleste**, nouvelle addition à la famille. Merci d'être la meilleure grande sœur que l'on puisse avoir et merci pour ma première petite nièce.

A mon grand frère **Félix**, merci d'être toujours là pour les autres, merci pour ta patience, ton humour et ta gentillesse. *Ciao bello* !

A mon petit frère **Octave**, merci d'être si toi. Merci pour tout l'amour que tu nous offres, pour ton enthousiasme immodéré et la beauté que tu apportes à nos vies.

REMERCIEMENTS

A mes amis, merci.

A mes angevines d'Angers, **Anne, Diane, Jeanne, Mégane, Audrey** et **Charlotte**, mes copines de pharma, mes copines de cœur, pour toutes ces années ensemble, toutes les aventures, le soutien indéfectible apporté qu'importe le temps, qu'importe l'endroit.

A mes angevines d'Ailleurs, **Elisabeth** et **Camille**, parce que la meilleure partie de nos études a été de pouvoir rencontrer et adopter des gens formidables comme vous.

A ma binôme **Clémence**, pour toutes ces années ensemble à partager un coin de bureau, un coin de paillasse, ou un coin de comptoir.

A **Maeva** et **Valentin**, mes acolytes pharmaciens-ingénieurs avec qui j'ai vécu l'aventure aux Mines d'Albi, merci pour tous les projets passés et futurs.

A **Loïc, Baptiste** et **Victor**, pour le soutien au sens propre comme au figuré au cours de nos aventures angevines.

A tous les autres, **Alexis, Ludwig, Lauranne, Sophie, Baptiste, Alexandre, Clémence, Lise, Louis, Léandre**, et tous ceux que je ne cite pas, pour les dîners d'adultes passés et futurs.

A tous les autres copains, de toutes les autres villes.

A **Hugues**, merci.

Merci de faire partie de ma vie, de me rendre meilleure chaque jour et de supporter toutes mes lubies. Merci d'être la personne la plus extraordinaire que je connaisse, pour tous les jours déjà passés ensemble et pour tous les jours à venir. Je t'aime plus que trois fois mille.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I. OBTENTION DE NOUVEAUX PRODUITS ET ORGANISATION DE LEUR TRANSFERT CHEZ UN SOUS-TRAITANT

1. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

- 1.1. Définition de la sous-traitance
- 1.2. Essor de la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique
- 1.3. Paysage de la sous-traitance en France, en Europe et dans le monde
- 1.4. Les avantages de la sous-traitance
- 1.5. Stratégies de sous-traitance

2. Le processus de cotation

- 2.1. RFQ – « *Request for quotation* »
- 2.2. Le prix d'un produit
- 2.3. La rentabilité d'un produit
- 2.4. Mesure alternative de la rentabilité

3. Impact de la réglementation sur la stratégie de transfert

- 3.1. L'AMM : autorisation de mise sur le marché
- 3.2. L'obtention de l'AMM
- 3.3. Les variations du dossier d'AMM
- 3.4. Les variations découlant d'un transfert de médicament
- 3.5. Exemple de variations pour un transfert

4. Détermination de la stratégie de transfert

- 4.1. Les documents et outils disponibles
 - 4.1.1. La gestion des changements
 - 4.1.2. La Charte Projet
 - 4.1.3. L'analyse de risques
 - 4.1.4. L'analyse d'écarts réglementaires
- 4.2. La stratégie de transfert
 - 4.2.1. Détermination de la stratégie de transfert
 - 4.2.2. Exemples de stratégie de transfert
 - a) Exemple de stratégie de transfert en deux temps
 - b) Exemple de stratégie de transfert avec introduction d'une nouvelle ligne de conditionnement

PARTIE II : LE TRANSFERT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

1. Introduction de nouvelles matières

- 1.1. Cahier des charges fabricant
- 1.2. Sélection du fournisseur
 - 1.2.1. Besoins QUALITES
 - a) Besoins qualité des API
 - b) Besoin qualité des excipients
 - 1.2.2. Besoins TECHNIQUES
 - a) Caractéristiques physiques
 - b) Caractéristiques chimiques
 - 1.2.3. Besoins FINANCIERS
- 1.3. Agrément et qualification du fournisseur
- 1.4. Gestion des matières sur site

2. Adaptation du parc équipement

- 2.1. Qualifications de nouveaux équipements
 - 2.1.1. Le Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) et Qualification de conception (QC)
 - 2.1.2. Test d'Acceptation en Usine (TAU) et Test d'Acceptation sur Site (TAS)
 - 2.1.3. Qualification d'Installation (QI)
 - 2.1.4. Qualification Opérationnelle (QO)
 - 2.1.5. Qualification de Performance (QP)
 - 2.1.6. Requalification

3. Transfert et validation des méthodes analytiques

- 3.1. Spécifications et méthodes enregistrées
- 3.2. Validation de méthodes
- 3.3. Transfert de méthode

4. Validation du procédé de fabrication et de conditionnement

- 4.1. Stratégie de validation
- 4.2. Détermination des paramètres critiques
- 4.3. Stratégie de contrôle
 - 4.3.1. Echantillonnage et contrôles en cours de fabrication
 - 4.3.2. Echantillonnage et contrôles en cours de conditionnement
- 4.4. Processus de validation

5. Dépôt réglementaire

6. La routine du produit

PARTIE III : LA VIE DU PRODUIT POST-TRANSFERT

1. Obligations annuelles

- 1.1. Revues qualité produit
 - 1.1.1. Revue des matières premières et articles de conditionnement
 - 1.1.2. Revue des IPC critiques et des résultats des contrôles Produits Finis
 - 1.1.3. Revue des lots
 - 1.1.4. Revue des déviations et des CAPA
 - 1.1.5. Revue des changements
 - 1.1.6. Revue réglementaire
 - 1.1.7. Revue des stabilités
 - 1.1.8. Revue des retours, réclamations et rappels
 - 1.1.9. Revue des qualifications et validations
 - 1.1.10. Revue des contrats de sous-traitance
- 1.2. Etudes de stabilité

2. Adaptation aux nouvelles réglementations

- 2.1. Nitrosamines
- 2.2. Impuretés élémentaires

3. Life cycle management

- 3.1. Double sourcing
- 3.2. Amélioration des procédés

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

Liste des abréviations

| | |
|-----------|---|
| AMDEC | Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité |
| AMM | Autorisations de mise sur le marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| API | Active Pharmaceutical Ingredient |
| AQ | Assurance Qualité |
| ASMF | Active Substance Master File |
| BFS | Blow-Fill-Seal |
| BPF | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| BSE / TSE | Bovine Spongiform Encephalopathy et Transmissible Spongiform Encephalopathy |
| CA | Chiffre d'Affaires |
| CAPA | Actions correctives, Actions préventives |
| CAPEX | Capital Expenditure |
| CCU | Cahier des Charges de l'Utilisateur |
| CDMO | Contract Development and Manufacturing Organization |
| CEP | Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopeia |
| CF | Coûts fixes |
| CHF | Franc Suisse |
| CMA | Critical material attribute |
| CMO | Contract Manufacturing Organization |
| CPP | Certificate of Pharmaceutical Product |
| CPP | Critical Process Parameters |
| CQA | Critical Quality Attribute |
| CR | Coût de revient |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| CTD | Common Technical Document |
| CV | Charges variables |
| DMF | Drug Master File |
| EAEU | Union économique eurasiatique |
| EBITDA | Earnings Before Interest and Taxes Depreciation Amortization |

| | |
|-------|---|
| EDQM | Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé |
| EMA | European Medicines Agency |
| FAT | Factory Acceptance Test |
| FDA | Food and Drug Agency |
| FDS | Fiche de données de sécurité |
| FMD | Falsified Drug Directive |
| FMECA | Failure Modes, Effects and Criticality analysis |
| GMP | Good Manufacturing Practices |
| HSE | Hygiène, Sécurité, Environnement |
| HT | Hors Taxe |
| ICH | International Conference of Harmonization |
| IPC | In Process Control |
| IPEC | International Pharmaceutical Excipients Council |
| ISO | International Organization for Standardization |
| ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering |
| LCM | Life Cycle Management |
| LEEM | Les Entreprises du Médicaments |
| LOD | Limi Of Detection |
| LOQ | Limit Of Quantification |
| MAH | Manufacturing Authorisation Holder |
| MB | Marge Brute |
| MOQ | Minimum Order Quantity |
| MPUP | Matières Premières à Usage Pharmaceutique |
| MSCV | Marge sur Coûts Variables |
| NQA | Niveau de Qualité Acceptable |
| PF | Produit Fini |
| PQG | Pharmaceutical Quality Group |
| PQR | Product Quality Review |
| QC | Qualification de la Conception |
| QI | Qualification d'Installation |
| QO | Qualification Opérationnelle |
| QP | Qualification de Performance |

| | |
|---------|--|
| QQOQCCP | Qui-Quoi-Où-Quand-Comment-Combien-Pourquoi |
| R&D | Recherche et Développement |
| RFQ | Request For Quotation |
| SAT | Site Acceptance Test |
| SEK | Couronne Suédoise |
| SMF | Site Master File |
| SR | Seuil de Rentabilité |
| TAS | Test d'Acceptation sur Site |
| TAU | Test d'Acceptation en Usine |
| TRS | Taux de Rendement Synthétique |
| UE | Union Européenne |
| US\$ | Dollar américain |
| USP | United States Pharmacopeia |

Introduction

Aujourd'hui, subissant différentes pressions économiques, politiques et réglementaires, les grands laboratoires pharmaceutiques choisissent de renouveler leur modèle et revoient leur stratégie. Avec l'essor du numérique et l'augmentation du nombre de patients souffrant de maladies chroniques nécessitant un accompagnement au long terme, les grands laboratoires se tournent vers une stratégie centrée sur le patient et non plus simplement sur le médicament.

L'instauration de ce nouveau modèle nécessite d'importants investissements et ressources, en misant notamment sur les biotechnologies et le numérique en santé. Mais *quid* de tous les médicaments *blockbusters* encore aujourd'hui sur le marché et sur lesquels comptent des millions de patients ? Afin de pouvoir concilier ce changement de cap avec la production de tous ces gros *runners*, de plus en plus de grands laboratoires pharmaceutiques choisissent aujourd'hui de faire appel à la sous-traitance pour la production de ces derniers.

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres et sa fabrication est un processus très encadré. La sous-traitance dans le milieu de l'industrie pharmaceutique s'est développée plus timidement que dans les autres industries. Aujourd'hui, elle est parfaitement intégrée au paysage de l'industrie pharmaceutique et la concurrence est rude entre les différents sous-traitants pour décrocher de nouveaux marchés. Le processus pour obtenir et pouvoir fabriquer un nouveau médicament chez un sous-traitant est un processus long qui peut prendre plusieurs années.

Mais quels sont les enjeux de ce processus ? Quels sont les enjeux du transfert de ces médicaments chez un sous-traitant français ?

L'objectif de cette thèse est de présenter ces différents enjeux.

Tout d'abord, un état des lieux de la sous-traitance pharmaceutique en France et dans le monde sera présenté en étudiant notamment les avantages et les stratégies de la

sous-traitance. Seront ensuite étudiés le processus de cotation menant à l'obtention des nouveaux produits, ainsi que la stratégie de transfert, en s'attardant plus particulièrement sur l'impact de la réglementation sur cette dernière.

Puis, l'intégralité du processus de transfert sera détaillée, de l'introduction de nouvelles matières premières sur le site de fabrication, à la qualification des équipements, au transfert des méthodes analytiques et pour finir le processus de validation en lui-même.

Enfin, sera abordée la vie du produit après transfert sur le site une fois arrivé en production de routine. Les obligations annuelles à remplir, l'adaptation aux nouvelles réglementations et ainsi que toutes les activités de gestion du cycle de vie de ce médicament seront passés en revue.

PARTIE I. Obtention de nouveaux produits et organisation de leur transfert chez un sous-traitant

1. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

1.1. Définition de la sous-traitance

L'article 1 de la loi 75-1334 du 31 décembre 1975 ⁽¹⁾ définit l'action de sous-traitance comme :

« La sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur confi par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. »

Les sous-traitants, aussi appelés CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) ou CMO (Contract Manufacturing Organization), sont les entreprises qui fabriquent des médicaments pour le compte des grands laboratoires pharmaceutiques, les « Big Pharma » qui sont les titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM).

Les rôles des sous-traitants peuvent être multiples. Ils peuvent être en charge seulement de la production des médicaments en les fabricant et/ou en les conditionnant. En réalité, le plus souvent, ils sont également responsables du contrôle qualité et de la libération des lots de ces médicaments. Des prestations et services additionnels pourront être également proposés au client titulaire de l'AMM par le sous-traitant, comme la conduite d'études de stabilités, le développement des visuels des conditionnements, le développement galénique pour l'amélioration des formules ou le développement analytique pour l'amélioration des méthodes analytiques et leur adaptation à l'évolution réglementaire.

1.2. Essor de la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

La sous-traitance n'est pas un phénomène nouveau dans l'industrie. En revanche, l'industrie pharmaceutique, à la différence des autres industries (automobile, aérospatiale, informatique ...) a longtemps conservé en interne l'intégralité de leur process.

La sous-traitance existe depuis les années 80, mais n'avait alors qu'un rôle de dépannage, les laboratoires ne faisant appel à des sous-traitants qu'en cas d'incidents techniques, de manque de main d'œuvre ou de problématiques de livraison.

Les vingt dernières années, la tombée dans le domaine public des brevets des médicaments phares dits « blockbusters » des grands groupes pharmaceutiques ainsi que l'intensification de la compétition ont entraîné un développement de la sous-traitance dans le milieu pharmaceutique ⁽²⁾.

En quelques années, les sous-traitants sont passés de partenaires occasionnels à des partenaires indispensables. L'intégralité de la chaîne du médicament fait aujourd'hui appel à la sous-traitance, de la recherche et développement à la distribution en passant par la fabrication.

Aujourd'hui, les industries pharmaceutiques peuvent donc être classées en quatre catégories majeures : « (1) Les multinationales basées sur la R&D et sur l'intégralité du cycle de vie du médicament (de sa découverte à sa distribution). (2) Les génériqueurs, fabricants des médicaments génériques. (3) Les entreprises de biotechnologies se concentrant sur la recherche et le développement. (4) Les sous-traitants » ⁽³⁾.

Le chiffre d'affaires du marché de l'industrie pharmaceutique mondiale était de 1 009.9 milliards de dollars en 2016 et a atteint 1 161.9 milliards de dollars à la fin 2020, soit une augmentation de plus de 3% chaque année ⁽⁴⁾. Pour le marché de la sous-traitance pharmaceutique, le chiffre d'affaire était de 115.90 milliards de dollars et devrait atteindre les 230.24 milliards de dollars en 2027, soit une croissance annuelle prévue à 12.12% entre 2022 et 2027 ⁽⁵⁾.

Chiffre d'affaires du marché pharmaceutique mondial de 2016 à 2021 (en milliards de dollars des États-Unis)

Marché pharmaceutique : chiffre d'affaires mondial 2016-2021

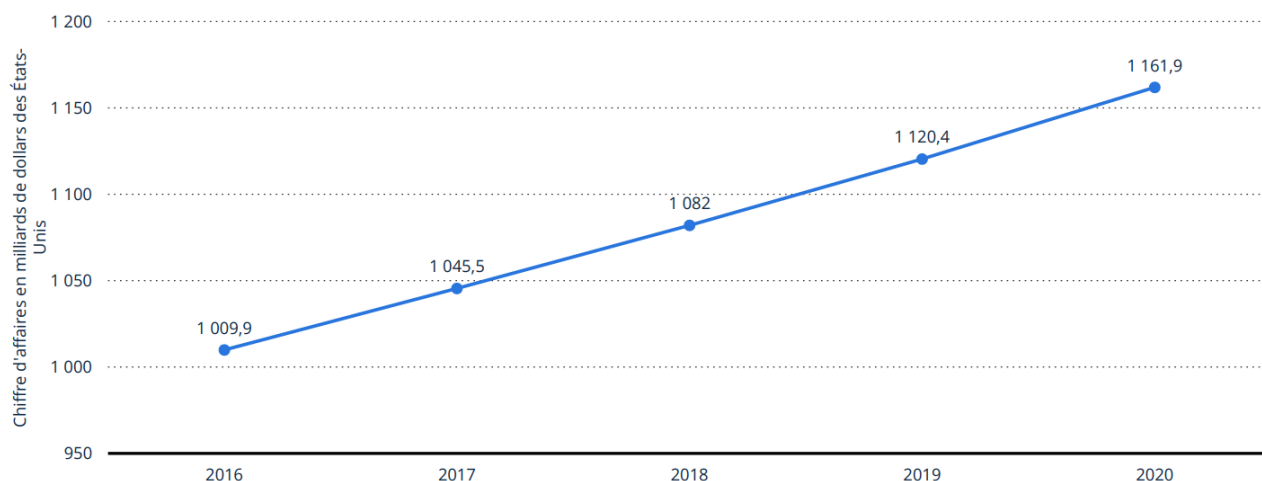


FIGURE 1. LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL ⁽⁴⁾.

1.3. Paysage de la sous-traitance en France, en Europe et dans le monde

En 2020, sur les 99 310 personnes employées directement par les entreprises du médicament en France, 35 171 travaillent dans le secteur de la production, soit environ 35% de l'effectif total ⁽⁶⁾. Et plus de 16 000 de ces salariés travaillent chez des façonniers, soit quasiment la moitié dans le domaine de la production.

CDMO France est une association qui regroupe 22 des principaux sous-traitants pharmaceutiques français, européens et mondiaux, qui ont un ou plusieurs sites de production localisés en France. Le tableau 1 ci-dessous classe ses membres en fonction de leur chiffre d'affaires réalisé en France.

| Entreprise | Nombre d'usines en France | Nombre d'employés en France | Chiffre d'affaires en France |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Fareva | 10 | 3700 | 650 M€ |
| Delpharm | 11 | 3700 | 545 M€ |
| Unither | 4 | 1250 | 240 M€ |
| Haupt Pharma | 1 | 155 | 183 M€ |
| Cenexi | 4 | 1300 | 180 M€ |
| Synerlab | 5 | 1300 | 140 M€ |
| Recipharm | 4 | 860 | 114 M€ |
| NextPharma | 2 | 400 | 90 M€ |
| Catalent | 2 | 500 | 70 M€ |
| Chemineau | 1 | 300 | 70 M€ |
| Galien | 3 | 550 | 70 M€ |
| Pathéon | 1 | 275 | 50 M€ |
| Laphal Industrie | 3 | 230 | 38 M€ |
| Pharmatis | 1 | 220 | 36.3 M€ |
| Creapharm group | 5 | 220 | 33 M€ |
| AdhexPharma | 1 | 130 | 24 M€ |
| Thepenier Pharma & Cosmetics | 1 | 120 | 20 M€ |
| Skyepharm | 1 | 140 | 15 M€ |
| Inpharmasci | 1 | 135 | 14 M€ |
| AJC Pharma | 1 | 612 | 9.5 M€ |
| Diephez | 1 | 27 | 7.5 M€ |
| Rodael | 1 | 50 | 6.2 M€ |

TABLEAU 1. MEMBRES DE L'ASSOCIATION CMDO FRANCE CLASSES PAR CHIFFRE D'AFFAIRES ⁽⁷⁾.

Deux groupes se démarquent particulièrement sur le marché français : le groupe Fareva, avec 10 usines et 650M€ de chiffre d'affaires et le groupe Delpharm, avec 11 usines et 545M€ de chiffre d'affaires en France (CA mondial = 950M€).

D'autres autres groupes, comme Recipharm ou Catalent, ont une présence limitée en France, mais ils font cependant partie des cinq majeurs sous-traitants mondiaux ⁽⁸⁾.

Les cinq majeurs sous-traitants au monde cités dans cet article sont résumés dans le tableau 2 et classés en fonction de leur chiffre d'affaires.

| Entreprise | Année | Chiffre d’Affaires | Augmentation des ventes par rapport à l’année précédente | Nombre d’employés |
|------------|-------|---|--|-------------------|
| Lonza | 2021 | 5.4 milliards CHF 5.55 milliards € ^(a) | +20% | 17 000 |
| Catalent | 2021 | 4 milliards \$ 4.04 milliards € ^(b) | +26% | 19 000 |
| Patheon | 2017 | 2 milliards \$ 2.02 milliards € ^(b) | <i>Not found</i> | <i>Not found</i> |
| Siegfried | 2021 | 1.1 milliards CHF 1.13 milliards € ^(a) | +30.5% | 3600 |
| Recipharm | 2020 | 11.069 milliards SEK 1.03 milliards € ^(c) | +48% | 9000 |

- a) Taux de change tel que 1CHF = 1.03€ au 05/09/2022
b) Taux de change tel que 1US\$ = 1.01€ au 05/09/2022
c) Taux de change tel que 1SEK = 0.093€ au 05/09/2022

TABLEAU 2. CINQ MAJEURS CDMO SELON LEUR CHIFFRE D’AFFAIRES ^(9–12).

Les entreprises de sous-traitance pharmaceutique ont une croissance plus rapide que les *Big Pharma*, du fait de la réorientation de leur stratégie en choisissant plutôt de se concentrer sur les thérapies innovantes et les biotechnologies, et font appel aux sous-traitants et aux nombreux avantages qu’ils offrent.

1.4. Les avantages de la sous-traitance

La concurrence est rude au sein du secteur pharmaceutique. Plus de 300 entreprises de sous-traitance sont en compétition sur un même créneau en Europe. Les clients *Big Pharma* attendent donc des offres toujours plus compétitives.

Avec l’avènement des médicaments génériques et bio-similaires et la décroissance attendue des volumes de leurs *blockbusters*, les *Big Pharma* poursuivront l’externalisation de leur production dans une logique de gestion du cycle de vie préférant se désengager de la production dans l’optique de se repositionner sur l’innovation et la commercialisation.

Les productions confiées aux façonniers sont donc, le plus souvent, les productions de produits matures avec des volumes stables, voire en déclin, ce qui rend la recherche de nouveaux clients et de nouvelles productions cruciale pour les différents façonniers. La diversité des clients diminue le risque et augmente la rentabilité.

Les grands laboratoires pharmaceutiques peuvent aussi faire appel à des sous-traitants pour des nouveaux médicaments. En effet, lorsqu'un médicament se révèle prometteur au cours des essais cliniques, arrive la question de sa fabrication. La production de nouveaux volumes de médicaments et potentiellement de formes innovantes entraînent pour les *Big Pharma* de gros investissements. En effet, les dernières phases de développement du médicament jusqu'à sa commercialisation restent pleines d'incertitudes quant aux volumes qui seront à produire dans le futur en fonction de l'efficacité du médicament (par exemple, plus faible qu'anticipé ou, dans le pire des cas, d'effets secondaires inattendus). La solution alternative à un lourd investissement dans de nouvelles capacités de production est de faire appel à des sous-traitants qui ont cette capacité de production disponible. Le risque est ainsi fortement diminué et l'utilisation de la sous-traitance permet ainsi aux grands groupes pharmaceutiques d'avoir un large portfolio de produits et de formes pharmaceutiques sans dépense associées à la construction de nouvelles capacités de production.

En ce qui concerne, les plus petites entreprises de biotechnologies focalisées sur la recherche et le développement, elles n'ont aucune capacité de production à grande échelle. C'est donc également intéressant pour ces entreprises de faire appel à des sous-traitants qui auront le savoir-faire pour la fabrication ⁽¹³⁾.

L'un des avantages majeurs de privilégier les sous-traitants pour la fabrication des médicaments, est de permettre aux grands laboratoires pharmaceutiques de se concentrer sur leurs compétences principales que sont la recherche de nouveaux médicaments et leurs marketing ⁽¹⁴⁾.

Un autre avantage évident à l'utilisation de sous-traitants est d'augmenter les marges de profit des médicaments en diminuant les coûts de production et annexes. En effet, les sous-traitants, produisent des médicaments pour plusieurs clients, et leur font

bénéficier d'économies d'échelle. Par définition, une économie d'échelle correspond à la baisse du coût unitaire d'un produit en accroissant la quantité produite ⁽¹⁵⁾. De par leurs volumes de production, les sous-traitants peuvent bénéficier de prix dégressifs sur l'achat des matières premières, la production et le stockage.

Enfin, l'externalisation de la production chez les sous-traitants permet une réduction des risques liés à celle-ci. En effet, faire produire par des sous-traitants permet de désengager une partie de la responsabilité pharmaceutique du titulaire d'AMM (*Marketing Holder Authorization* ou MAH) qui revient alors au fabricant du médicament, soit le sous-traitant en question. De plus, les sites fabricants sont dans l'obligation de maintenir leurs agréments auprès des autorités de santé pour tous les pays pour lesquels ils fabriquent des médicaments comme l'ANSM en France, la FDA aux Etats Unis ou l'ANVISA au Brésil, attestant de la qualité des médicaments fabriqués en fonction des normes des différentes organisations internationales. Les sites fabricants maintiennent également leurs certifications ISO (9001 pour le management de la qualité, 14001 pour le management environnemental, 45001 pour le management de la santé et de la sécurité au travail, ...) et sont dans l'obligation de s'adapter aux normes en constantes évolutions.

Pour finir, en plus des services « classiques » de sous-traitance que sont la fabrication, le conditionnement, le contrôle et la libération des médicaments, les sous-traitants peuvent également ajouter de nombreux services additionnels aux *Big Pharma*. Ainsi, en plus de les protéger contre les différents aléas du marché (fluctuation des volumes, augmentation des prix des matières premières, problèmes d'approvisionnement ...), l'utilisation de sous-traitants permet aux *Big Pharma* de bénéficier de leur savoir et savoir-faire en fonction de formes galéniques spécifiques. D'autres services peuvent également être proposés comme le développement des visuels pour les articles de conditionnement, le développement galénique ou l'adaptation des formules en fonction de l'évolution réglementaire, la maintenance industrielle, les études de stabilités.

1.5. Stratégies de sous-traitance

La concurrence entre les différents sous-traitants est extrêmement intense. Pour réussir à tirer leur épingle du jeu, plusieurs stratégies sont possibles pour un sous-traitant.

- **Stratégie de spécialisation** : c'est se positionner sur des plateformes technologiques ou innovantes, des marchés de niches, qui peuvent nécessiter de gros investissements, avec des volumes de fabrication à disposition moindre, mais avec des produits à forte rentabilité et une concurrence moins importante sur ces marchés extrêmement spécialisés. C'est le cas par exemple du groupe Unither qui est devenu le leader mondial de médicament unidose BFS (*Blow-Fill-Seal* ou formage, remplissage et scellage).
- **Stratégie du « one-stop-shop »** : c'est rester généraliste dans son offre et dans ses compétences technologiques, avec de nombreuses formes galéniques « classiques » à disposition, avoir la flexibilité et la possibilité d'ajuster sa capacité de production en adéquation à la demande, ainsi que la possibilité d'apporter de nombreux services complémentaires. Les produits sont généralement des *blockbusters* avec de gros volumes de production, mais la compétition est rude entre les nombreux sous-traitants ayant choisi cette stratégie.

Aujourd'hui, les grands groupes de sous-traitance s'orientent vers une stratégie hybride, en conservant leur force de production existante pour les formes galéniques plus classiques, comme les sirops, ou les comprimés, tout en investissant dans des technologies permettant également la production de formes galéniques innovantes. C'est le cas par exemple du groupe Delpharm qui a récemment fait de choix d'investir près de 50 millions d'euros pour le développement de chaînes de production de seringues pré-remplies sur ses sites de Tours et de Saint-Rémy-Sur-Avre.

La figure 2 présente le nombre de sous-traitants européens en fonction de leurs capacités à fabriquer différentes formes galéniques. 26 technologies de fabrication sont représentées et plus de 530 sites de productions appartenant à plus de 320 sous-traitants européens sont étudiés. On peut observer que sur tous ces sites de production, 203 ont la capacité de fabriquer des comprimés soit près de 40%, alors que seulement 2 ont la capacité de fabriquer des comprimés lyophilisés soit 0.4%.

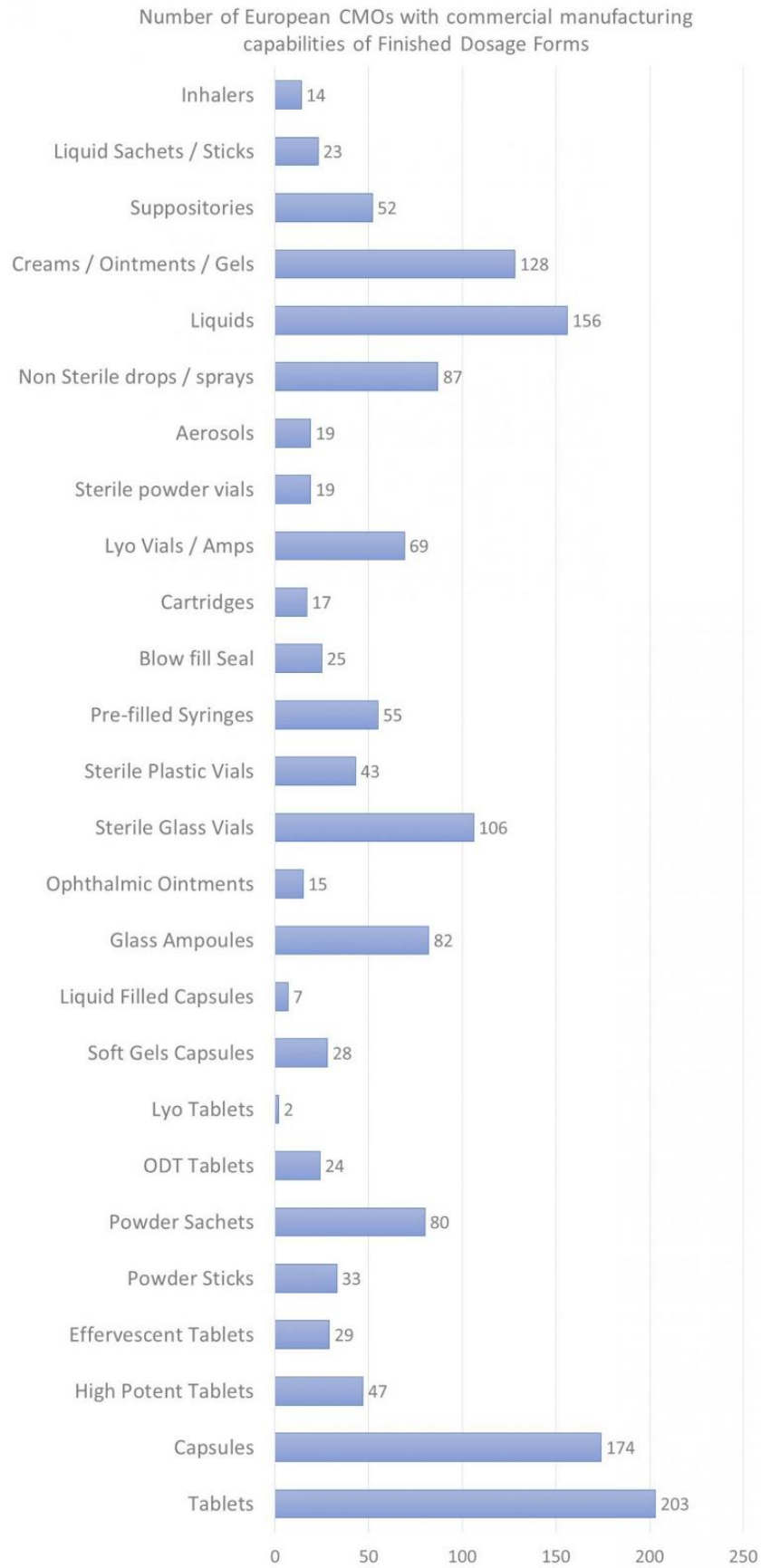


FIGURE 2. CAPACITES TECHNOLOGIQUES DE FORMES PHARMACEUTIQUES DES CDMO ⁽¹⁶⁾.

En plus de se positionner sur les types de formes pharmaceutiques et leur capacité à les produire, les sous-traitants doivent également choisir le type de produit en fonction des risques attachés à chacun, que ce soit d'un point de vue volumes de production ou économique.

En effet, il est tout à l'avantage, des *Big Pharma* de solliciter des sous-traitants pour la fabrication de leurs médicaments, mais pour les sous-traitants, tous les médicaments ne viennent pas avec les mêmes risques et leur sélection est un élément important dans leur stratégie.

Deux catégories majeures de médicaments se distinguent : les médicaments en fin de développement et les médicaments matures. Les médicaments en développement font face à une phase de croissance incertaine, alors que les médicaments matures tendent inexorablement vers une décroissance comme on peut le voir sur la figure 3 ci-dessous, extrait du *Bilan économique 2021* du LEEM ⁽¹⁷⁾.

44 LE CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT

Source : Leem

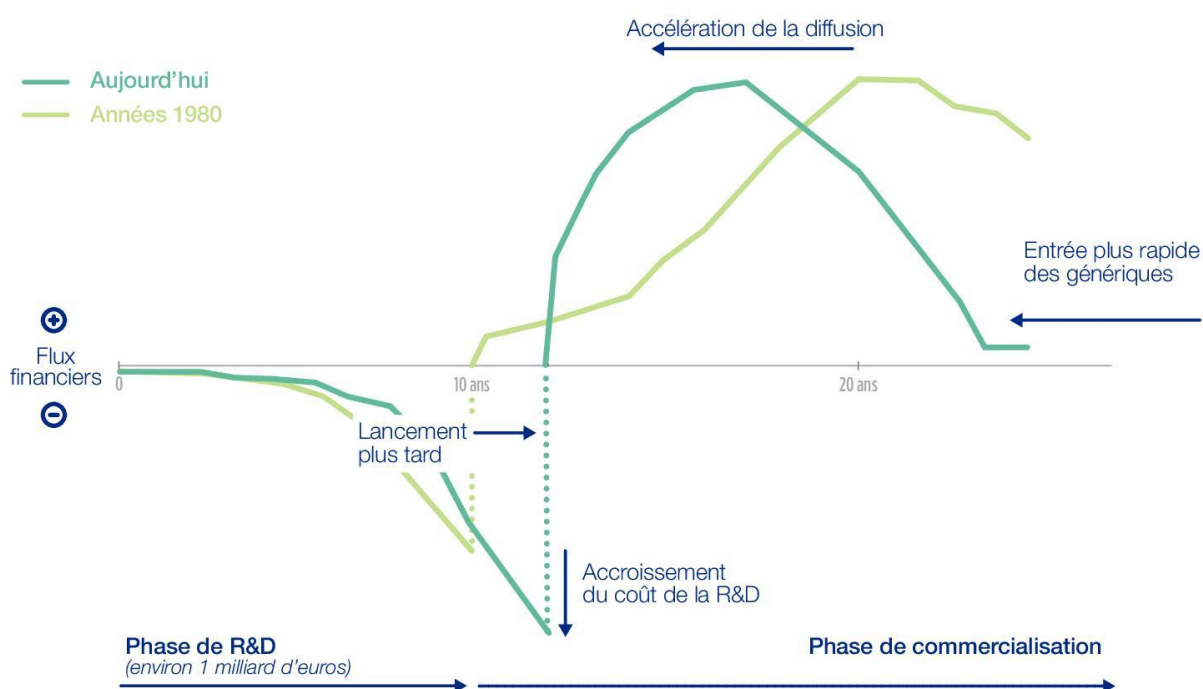


FIGURE 3. CYCLE DE VIE ECONOMIQUE DU MEDICAMENT ⁽¹⁷⁾.

Les sous-traitants doivent donc faire le choix entre les médicaments en développement et les médicaments matures. Les médicaments en développement ont une demande incertaine et des risques non-systématiques, qui sont liés à des facteurs internes (moindre efficacité du médicament, effets secondaires plus importants). Mais les médicaments en développement ont des prix et des bénéfices importants.

Contrairement à ces médicaments en développement, les médicaments matures ont une demande bien identifiée et ne dépendent que de risques systématiques liés au marché (facteurs économiques, géopolitiques et financiers). Mais les médicaments matures ont des prix et une marge de bénéfice moindre, faisant face à une compétition plus intense, du fait des médicaments génériques notamment.

| | Médicament en développement | Médicaments matures |
|-----------------|------------------------------------|----------------------------|
| Demande | Incertaine | Certaine |
| Risque | Non-systématique | Systématique |
| Prix | ++ | - |
| Bénéfice | ++ | - |

TABLEAU 3. RESUME DES DEUX TYPES DE MEDICAMENTS ⁽¹⁴⁾.

C'est au sous-traitant de choisir les meilleures opportunités afin de maximiser les profits attendus tout en minimisant les risques correspondants, en fonction des différents contrats et opportunités proposés par les *Big Pharma*. Dans tous les cas, un renouvellement permanent du portefeuille de produits du sous-traitant est indispensable à sa survie du fait de l'incertitude et des fluctuations des volumes. Une diversification des produits est indispensable ⁽¹⁴⁾.

2. Le processus de cotation

2.1. RFQ – « Request for quotation »

La solution à une diversification et au renouvellement du portefeuille de produits des sous-traitants est le transfert de nouveaux produits chez ces derniers.

La première étape du transfert d'un produit est le processus de cotation, c'est-à-dire le processus qui permet de déterminer à quel prix le sous-traitant serait capable de fabriquer ledit produit.

Les entreprises ayant des produits qu'elles souhaiteraient faire fabriquer chez de nouveaux sous-traitants émettent des *demandes de cotation* (*Request for Quotation* ou RFQ). La plupart du temps le système utilisé est la plateforme Ariba qui permet une automatisation du processus en s'affranchissant des courriels ou appels à chaque entreprise susceptible de pouvoir faire le produit.

Les produits proposés peuvent être des produits matures qui changent de site de production, partant des usines du client ou de chez un autre sous-traitant dans le cadre d'une réorganisation de la stratégie client ou bien pour pouvoir obtenir une force de fabrication plus importante. Cela peut également être un transfert de nouvelles formules, nouveaux formats ou nouveaux marchés pour des produits déjà existants sur le marché. Enfin cela peut concerner de nouveaux produits en fin de développement pour lesquels le donneur d'ordre cherche un sous-traitant pour lancer la fabrication.

Les entreprises déposent alors sur la plateforme Ariba les informations nécessaires et c'est aux sous-traitants de déterminer à quel prix ils pourraient fabriquer ce médicament dans leur usine. Les informations minimales requises pour la définition du prix du produit sont : la formule du produit avec les matières premières entrant dans sa composition, le procédé de fabrication, les formats de conditionnement, les spécifications de contrôle et les volumes annuels de production. En plus du prix du produit, sont à déterminer les éventuels investissements – ou *Capital Expenditure*, plus communément appelés « CAPEX » – nécessaires à la fabrication du produit, ainsi que le coût du transfert sur un nouveau site.

Une fois tous les éléments de la cotation transmis au client, c'est à lui de choisir le sous-traitant où sera transféré le produit. Comme expliqué dans la première partie, il est important de savoir que beaucoup de sous-traitants sont en concurrence pour gagner ces nouveaux produits, les prix recherchés sont donc de plus en plus bas. Les

sous-traitants doivent trouver un équilibre entre gagner de nouveaux marchés et ne pas fabriquer à perte pour leur survie. Enfin, il est important de savoir que beaucoup de clients déposent des RFQ uniquement pour réaliser du « *benchmarking* ». Le « *benchmarking* » est une « technique marketing qui consiste à étudier et analyser les techniques de gestion, les modes d'organisation des autres organismes, entreprises ou administrations, afin de s'en inspirer et d'en tirer le meilleur » ⁽¹⁸⁾.

Pour toutes ces raisons, l'effort de cotation est important et n'est pas aisé. Le nombre de cotations émises est bien supérieur au nombre de cotations remportées. Il reste cependant la meilleure solution pour les sous-traitants pour continuer à se diversifier, augmenter leurs volumes et commencer un partenariat avec de nouveaux clients.

2.2. Le prix d'un produit

Le prix d'un produit est fixé en fonction de son **coût de revient**. Le coût de revient est la somme de toutes les charges supportées par l'entreprise pour le produire. Les charges peuvent être divisées en deux catégories : les charges directes et les charges indirectes.

Les **charges directes** sont composées du coût des matières (*Material cost*) nécessaires pour fabriquer le produit, à savoir les matières premières, principes actifs et excipients et les articles de conditionnement. On retrouve également dans les charges directes les coûts de production (fabrication et conditionnement) incluant les coûts de main d'œuvre et le taux de rendement synthétique de la machine (TRS) soit un indicateur de performance de la machine. Auxquels s'ajoutent les coûts pour le contrôle analytique du produit fini et son stockage. Les charges directes sont imputables à un seul produit et entrent intégralement dans le coût de revient de celui-ci.

Les **charges indirectes** sont composées des charges engagées par l'entreprise pour la production de tous les biens et services. On retrouve entre autres les coûts de structure tels que les loyers, les salaires, l'électricité. A la différence des charges directes, les charges indirectes ne sont pas imputables à un seul produit. L'entreprise

choisit de répartir ces charges en fonction d'un critère tel que, par exemple, le nombre d'unités produites.

Le coût de revient (CR) d'un produit est donc calculé de la façon suivante :

$$CR = \text{Charges directes} + \text{Charges indirectes affectées}$$

Le calcul du coût de revient unitaire du produit est indispensable afin de pouvoir fixer le prix de vente du produit (p). Le prix de vente est donc calculé de la façon suivante, la marge étant choisie pour assurer la rentabilité du produit :

$$p = CR + \text{marge}$$

Il est important de rappeler que chaque produit est spécifique et que ces spécificités doivent impérativement être prises en compte dans la cotation pour obtenir un prix produit au plus juste pour la production de routine. En effet, certains besoins spécifiques peuvent s'ajouter au coût selon le marché ou le type de produit. Par exemple, certains produits auront besoin de sérialisation, d'agrégation, de vignettes, d'étiquettes d'inviolabilités... Par exemple certains pays, comme l'Australie et la Nouvelle Zélande, n'acceptent que les palettes en plastique. Ou certains produits ont besoin de stockage et de transport sous température contrôlée. Egalement, le prix du produit peut varier fortement en fonction des volumes attribués, du Taux de Rendement Synthétique (TRS) c'est-à-dire de l'efficacité des lignes de conditionnement. Enfin, il est possible que l'investissement dans de nouveaux équipements soit nécessaire pour la fabrication du produit. C'est pour cela que plusieurs scénarii sont souvent réalisés en fonction des hypothèses prises et différents prix proposés au client.

2.3. La rentabilité d'un produit

Pour être pérenne, une activité doit être rentable. C'est pourquoi il est important que le prix du produit soit déterminé en fonction des volumes proposés pour s'assurer que

l'activité soit rentable et s'inscrive dans la stratégie de l'entreprise. Afin de s'assurer de la rentabilité du produit, plusieurs données sont à prendre en compte.

Tout d'abord, le chiffre d'affaires rattaché au produit. Le chiffre d'affaires (CA) est le produit entre le prix de vente unitaire (p) et la quantité de produit vendus (q) ⁽¹⁹⁾ :

$$CA = p \times q$$

Rappelons que le prix du produit est dépendant de son coût de revient et d'une marge fixée. Le coût de revient étant quant à lui la somme des coût directs et indirects attribués au produit.

On peut alors calculer la marge sur coût variable (MSCV) qui correspond à la différence entre le chiffre d'affaires et les charges variables (CV), soit ici pour notre produit aux charges directes ⁽¹⁹⁾ :

$$MSCV = CA - CV$$

Le taux de marge du coût variable est le rapport de la marge sur coût variable et du chiffre d'affaires ⁽¹⁹⁾ :

$$Taux\ de\ MSCV = \frac{MSCV}{CA}$$

Grâce au taux de marge sur coût variable on peut ainsi calculer le seuil de rentabilité du produit. Le seuil de rentabilité (SR) correspond au chiffre d'affaires minimum à réaliser pour atteindre la rentabilité. C'est à partir de ce seuil que des bénéfices peuvent être dégagés. Il correspond au rapport entre les coûts fixes (CF), ici correspondant aux coûts indirects attribués au produit, et le taux de marge sur coûts variables ⁽¹⁹⁾ :

$$SR = \frac{CF}{Taux\ de\ MSCV}$$

Grâce à ces différents calculs on peut donc s'assurer de la rentabilité du produit et du bon choix de la marge lors des propositions de prix.

2.4. Mesure alternative de la rentabilité

Il existe un autre moyen de s'assurer de la rentabilité d'un produit. Il s'agit de l'outil EBITDA qui permet de déterminer la capacité à investir de l'entreprise. L'EBITDA, *Earnings Before Interest and Taxes Depreciation Amortization*, ou *Bénéfice avant intérêts, impôts, dépréciation et amortissement* traduit le profit généré par une activité sans prendre en compte sa politique de financement (charges d'intérêts), sa politique d'investissement (amortissements) et ses contraintes fiscales.

Il existe deux façons de le calculer :

- ➔ Méthode soustractive qui correspond à soustraire du chiffre d'affaires hors taxe (CA HT) les achats et charges externes, les charges du personnel ainsi que les autres charges :

$$EBITDA = CA\ HT - Achats\ et\ charges\ externes - Charges\ personnels - Autres\ charges$$

- ➔ Méthode additive qui correspond à ajouter au résultat net comptable les charges financières, les impôts et taxes ainsi que les dotations aux amortissements et provisions :

$$EBITDA = Résultat\ net\ comptable + Charges\ financières + Impôts\ et\ taxes \\ +\ Dotations\ aux\ amortissements\ et\ provisions$$

L'EBITDA permet de déterminer le niveau de rentabilité d'un processus d'exploitation et permet d'identifier la création de richesse par l'entreprise. Un EBITDA positif signifie qu'une entreprise est rentable d'un point de vue de son activité opérationnelle, mais ne permet pas de savoir si une entreprise est bénéficiaire ⁽²⁰⁾.

On peut alors calculer le taux EBITDA sur la marge brute (MB), la marge brute étant égale aux coûts des matières et articles de conditionnements (*Material costs*) entrant dans la composition du produit. Ce taux est fixé pour atteindre une certaine rentabilité du produit au moment de fixer son prix (par exemple 20%). Il peut être diminué afin d'atteindre un prix cible. Un taux négatif correspondra à un produit non rentable.

3. Impact de la réglementation sur la stratégie de transfert

L'Autorisation de Mise sur le marché peut être considérée comme le passeport du médicament d'un point de vue réglementaire. Un transfert de médicament entraînera automatiquement une modification de ce passeport. Les modalités de l'obtention et de modifications de ce passeport sont présentées dans les paragraphes suivants.

3.1. L'AMM : autorisation de mise sur le marché

L'Autorisation de mise sur le marché, ou AMM, est un préalable indispensable à la commercialisation d'un médicament. C'est elle qui garantit la qualité, sécurité et efficacité du médicament. L'autorisation de mise sur le marché est encadrée par les articles R5121-1 à R5121-217 du Code de la Santé Publique.

Selon l'article R5121-21 ⁽²¹⁾:

« La demande d'autorisation de mise sur le marché est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Elle mentionne :

1° Le nom et l'adresse du futur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, ainsi que ceux du fabricant lorsque ni le futur titulaire de l'autorisation ni l'entreprise exploitant la spécialité n'assure la fabrication ;

2° Le nom du médicament ;

3° La composition intégrale du médicament, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume, comportant la mention de la dénomination commune de ses composants.

La demande est accompagnée du projet de résumer des caractéristiques du produit dont la présentation et le contenu sont fixés conformément à l'article 11 de la directive

2001/83/ CE du 6 novembre 2001 par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'agence. »

A la demande prévue par l'article R5121-21 est joint un dossier, dit dossier d'AMM ou dossier réglementaire. C'est ce dossier qui est présenté aux autorités compétentes. Ce dossier doit réunir toutes les données collectées lors des essais précliniques et cliniques (phases I à IV), ainsi que les données portant sur la qualité chimique ou microbiologique du médicament, dit produit fini, et les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini. Il est divisé en plusieurs modules, de 1 à 5, comme présenté sur la figure 4. Ce dossier est harmonisé au niveau international, c'est ce qu'on appelle *Common Technical Document*, ou CTD. Cette harmonisation est une recommandation de l'*International Conference on Harmonization* (ICH), c'est l'ICH M4. Il existe même aujourd'hui une version électronique de ce dossier appelée eCTD.

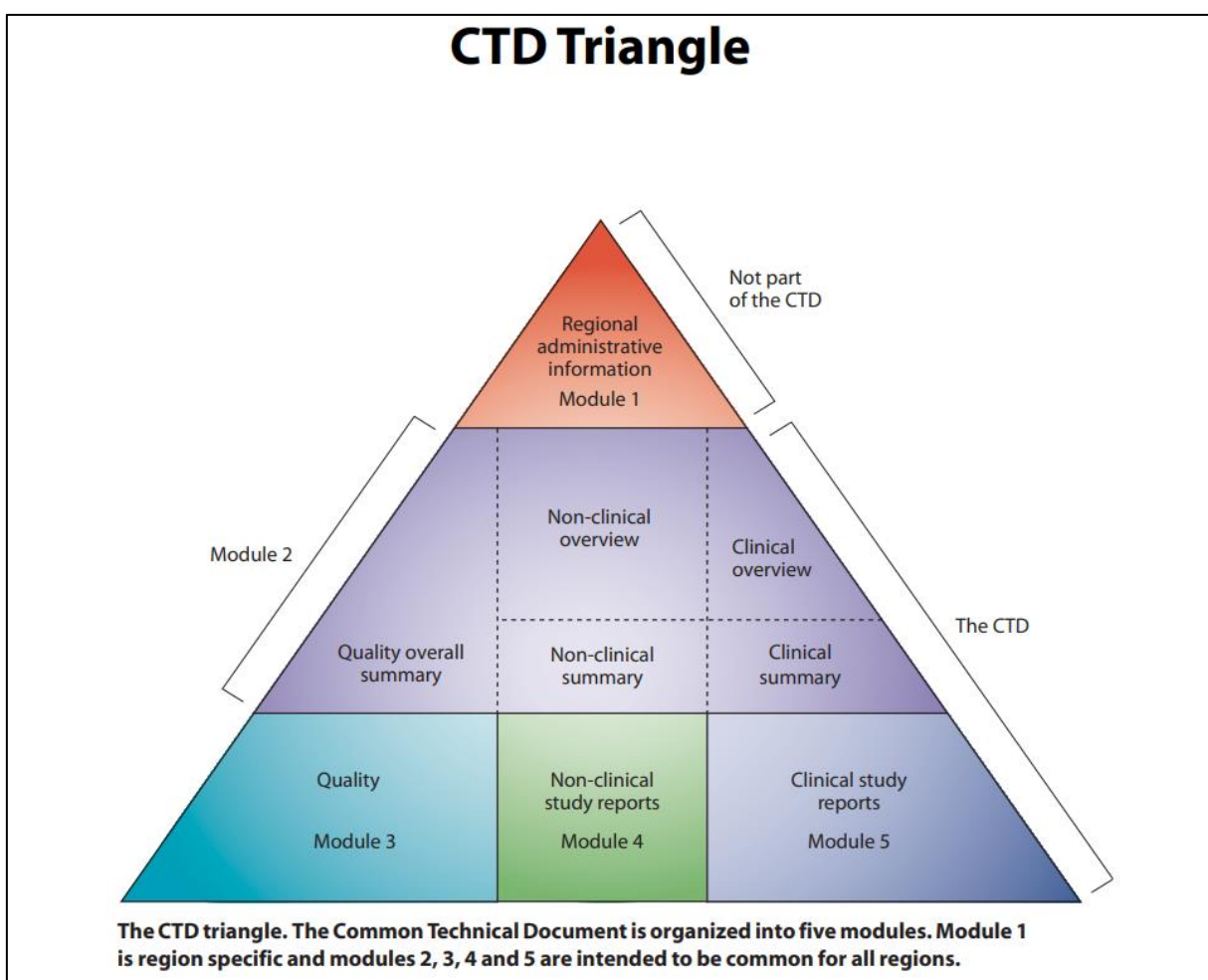


FIGURE 4. LE TRIANGLE DU COMMON TECHNICAL DOSSIER ⁽²²⁾.

3.2. L'obtention de l'AMM

Dans les pays de l'Union européenne, il existe 4 procédures permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ⁽²³⁾.

Au niveau national, il n'existe qu'une seule procédure dite procédure **nationale**. L'AMM est évaluée et octroyée par l'autorité compétente d'un seul Etat. Celle-ci n'est alors valable qu'au sein de cet Etat. L'autorité compétente en France est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, l'ANSM.

Au niveau européen, il existe une procédure dite **centralisée**. L'AMM, alors délivrée par la Commission Européenne, est valable pour l'ensemble des états membres. Cette procédure est obligatoire pour certains types de médicaments comme les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies ou les médicaments orphelins. Il existe également au niveau européen une procédure dite **décentralisée**. L'AMM est alors déposée auprès d'un Etat membre qui agira comme Etat de référence dans tous les Etats où le titulaire de l'AMM souhaite commercialiser son médicament. Enfin, il existe également une procédure dite de **reconnaissance mutuelle**. Cette procédure est valable pour les médicaments ayant déjà une autorisation selon une procédure nationale dans un pays européen. L'Etat référent pilote la procédure et les AMM sont délivrées par les autorités compétentes des Etats concernés.

L'AMM est délivrée pour une durée initiale de cinq ans. Cette durée peut être renouvelée sans limitation ou à nouveau pour une durée de cinq ans pour des raisons de pharmacovigilance par exemple.

Une fois l'AMM délivrée, elle peut faire l'objet de modifications sur sollicitation du titulaire de cette AMM. Ces modifications sont soumises à autorisation pour être mises en œuvre. Elles sont appelées variations.

3.3. Les variations du dossier d'AMM

Pour apporter des modifications à un dossier d'AMM, il existe trois type de variations (24) :

- Les variations IA (mineures) dites « *Do and Tell* »
- Les variations IB (mineures) dites « *Tell, wait and do* »
- Les variations II (majeures) dites « *Tell and wait* »

Les variations de type IA ont la particularité de ne pas nécessiter d'autorisation préalable de l'autorité de santé compétente. Elles doivent seulement être notifiées dans les 12 mois après leur mise en œuvre. Il existe cependant un type particulier de variation IA, les variations IA_{IN} (*Immediate Notification*) qui nécessitent une soumission immédiate après mise en œuvre.

Les variations de type IB nécessitent une évaluation technique et doivent être acceptées par l'autorité de santé compétente avant leur mise en œuvre. Leur mise en œuvre peut cependant ne pas attendre l'actualisation de l'AMM. Une variation de type IB peut être considérée accordée dans un délai de 30 jours, même sans décision expresse de l'autorité compétente.

Les variations de type II doivent être approuvées avant la mise en application.

Une variation du dossier d'AMM doit entraîner une situation équivalente ou une amélioration. Les changements ou l'introduction de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration, d'activité, de biodisponibilité ou de pharmacocinétique ne sont pas considérés comme des variations mais comme des extensions de l'AMM initiale.

3.4. Les variations découlant d'un transfert de médicament

Le transfert d'un médicament sur un nouveau site de fabrication entraîne un certain nombre de variations du dossier d'AMM de ce médicament. La stratégie de transfert se détermine également en fonction du nombre de variations identifiées. Ces variations peuvent être identifiées par l'élaboration d'une analyse d'écarts

réglementaire (*Regulatory Gap Analysis*). Ce document permet une comparaison de la situation actuelle du dossier réglementaire avec la situation future de ce dossier post-transfert. Dans le dossier de variations, sont présentées les parties modifiées du module qualité détaillé, le module 3, et le module de résumé global de la qualité, le module 2.3, correspondant et l'AMM.

A minima, un transfert de médicament entraînera une variation B.II.b.1 pour le « Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini ». D'autres variations peuvent s'y ajouter s'il est prévu que le nouveau site de fabrication contrôle et libère le produit fini par exemple.

3.5. Exemple de variations pour un transfert

Prenons l'exemple d'un transfert d'un médicament sous forme de poudre conditionné en sachet. Ce médicament est transféré chez un nouveau sous-traitant. Aucun changement n'est prévu au niveau des substances actives. Concernant le produit fini, quelques changements de procédé de fabrication sont prévus pour s'adapter aux équipements de fabrication déjà en place chez le nouveau sous-traitant, ainsi qu'une augmentation de la taille de lot. De plus, l'ensacheuse prévue pour ce produit n'est pas capable de fabriquer la taille de sachet enregistré, un changement de taille de sachet sera donc à prévoir. Enfin, des adaptations des méthodes analytiques de contrôle du produit fini enregistrées dans le dossier d'AMM seront également à prévoir.

Pour ce transfert les variations identifiées sont résumées dans le tableau 4 présenté page suivante.

La description complète des variations, des conditions à remplir et des documents à fournir tel qu'indiqué dans les lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires (2010/C 17/01) ⁽²⁵⁾ peut être retrouvée en Annexe 1.

Ici, la variation la plus importante est une variation de type IB de type « *Tell, wait and do* ». Comme expliqué au cours des paragraphes précédents, ces variations nécessiteront donc une évaluation technique de l'autorité de santé avant d'être mise en œuvre.

| Type de changement | Type de procédure |
|---|--|
| B.II.b.1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini a) Site de conditionnement secondaire b) Site de conditionnement primaire e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles | IA _{IN} IA _{IN} IB |
| B.II.b.2. Changement dans les modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots/les essais b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots 2. Avec contrôle des lots/essais | IA IA _{IN} |
| B.II.b.3. Changement dans le procédé de fabrication du produit fini a) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une forme de dosage solide par voie orale ou de solutions à libération immédiate par voie orale | IA |
| B.II.b.4. Changement de la taille du lot (y compris des gammes de taille de lot) du produit fini a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot | IA |
| B.II.e.4. Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) a) Médicaments non stériles | IA |

TABLEAU 4. EXEMPLE DE VARIATIONS POUR LE TRANSFERT D'UN PRODUIT ⁽²⁵⁾.

4. Détermination de la stratégie de transfert

4.1. Les documents et outils disponibles

Un projet de transfert de nouveau produit peut être suivi par des outils de gestion de projets « classiques » comme la charte de projet, mais aussi des outils plus spécifiques à ce genre de projet comme la « *Gap Analysis* » réglementaire ou encore la Demande de Changement (*Change Control*).

4.1.1. La gestion des changements

La gestion des changements sur un site pharmaceutique est une obligation inhérente aux Bonnes Pratiques de Fabrication et au système de Gestion du Risque Qualité. Il est précisé dans l'Annexe 15 des GMP ⁽²⁶⁾ que le système de gestion des risques qualité doit être utilisé afin d'évaluer l'impact des changements prévus sur « la qualité du produit, les systèmes de qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, la maintenance et tout autre système. » Cela permet de déterminer les nécessités de validation, de vérification ou de qualification. Les changements doivent être autorisés par les personnes responsables.

L'introduction d'un nouveau produit sur un site de fabrication est un changement impactant tous les systèmes qualités de celui-ci, incluant la qualité du produit, la documentation, la validation, le statut réglementaire, etc.... Le suivi de ce changement est ainsi indispensable en utilisant le système de gestion des changements en place sur le site en question.

4.1.2. La Charte Projet

Selon le *Guide du référentiel des connaissances en gestion de projet* du Project Management Institute (2004) ⁽²⁷⁾, la charte projet est « un document émis par l'instigateur ou le commanditaire du projet qui confirme officiellement l'existence du projet et donne au gestionnaire dudit projet le pouvoir d'utiliser des ressources organisationnelles dans le cadre des activités liées au projet. »

Celle-ci sert donc de « contrat » et permet de décrire :

- Le but du projet et les bénéfices attendus
- Les principaux livrables
- Le contexte : les hypothèses, les contraintes et les risques
- Les rôles et responsabilités
- Le planning
- Le budget

4.1.3. L'analyse de risques

D'un point de vue procédé de fabrication et de conditionnement, il est indispensable en amont du transfert de réaliser une analyse de risques afin de déterminer les paramètres les plus critiques à valider afin d'obtenir un produit identique au produit déjà sur le marché, sans impacter son efficacité, sa sécurité et sa qualité, et de permettre au procédé de fabrication d'être robuste et reproductible.

L'outil le plus utilisé est l'AMDEC, *Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité*, aussi appelée FMECA, *Failure Modes, Effects and Criticality analysis*.

L'AMDEC permet de déterminer la criticité d'un mode de défaillance par le produit des indices de fréquence, gravité et détection :

$$\text{Mode de défaillance} = \text{indice de fréquence} \times \text{indice de gravité} \times \text{indice de détection}$$

La criticité est évaluée à l'aide de grilles d'évaluation adaptées au projet. Plus la criticité est grande, plus le mode de défaillance est critique. Par exemple :

| ETAPE | SOUS-ETAPE | DEFAILLANCE POSSIBLE | SEV | CAUSE POSSIBLE | OCC | MODELE ACTUEL, CONTROLES DU PROCESS, IPC | DET | RPN |
|------------------|------------|--|-----|--|-----|---|-----|------------|
| Ensachage | Dosage | Démélange lors de l'alimentation en poudre | 8 | Ecoulement irrégulier de la poudre | 4 | Contrôle à libération | 8 | 256 |
| Ensachage | Scellage | Mauvais scellage – fuite des sachets | 8 | Réglages non adaptés (Température, force de pression, vitesse) | 4 | Test d'étanchéité selon périodicité définie dans instruction de conditionnement | 2 | 64 |
| Ensachage | Marquage | Défaut esthétique au niveau des mentions variables | 6 | Encrassement machine | 4 | Contrôle de l'apparence selon périodicité définie dans instruction de conditionnement | 2 | 48 |

Avec : SEV (*Severity*) = Indice de gravité

OCC (*Occurrence*) = Indice de fréquence

DET (*Detection*) = Indice de détection

RPN (*Risk Priority Number*) = Mode de défaillance

TABLEAU 5. EXEMPLE D'EVALUATION DES RISQUES SUR UNE ETAPE D'ENSACHAGE.

Une fois les risques et leur criticité identifiés, il s'agit de mettre en place durant le projet de transfert des systèmes afin de maîtriser au mieux ces risques et de les rendre acceptables. Les actions correctives mises en place permettront alors de refaire le calcul de criticité et de prouver l'acceptabilité du risque.

4.1.4. L'analyse d'écarts réglementaires

L'analyse des écarts réglementaires ou « *Regulatory Gap Analysis* » est une comparaison entre la situation actuelle présente dans le dossier réglementaire enregistré auprès des autorités de santé, et la situation future imaginée après le projet de transfert du produit chez le sous-traitant. Cet exercice permet d'identifier toutes les variations à soumettre pour le transfert, en plus des variations usuelles. Cela permet de déterminer s'il y a, par exemple, des variations de procédé de fabrication, des besoins de stabilité, des changements pouvant impacter le patient d'un point de vue marketing (changement de dimension de packaging par exemple). Toutes ces variations peuvent avoir un impact plus ou moins important sur le planning du projet, par exemple si besoin d'attendre 6 mois de stabilité, ou nécessité d'inspection par les autorités de santé, etc ... Il permet donc de décider de la stratégie à utiliser pour le transfert d'un point de vue réglementaire.

4.2. La stratégie de transfert

4.2.1. Détermination de la stratégie de transfert

Grâce à la charte projet permettant de cadrer le projet, à l'ADMEC permettant d'identifier les risques et à la *Regulatory Gap Analysis* permettant d'identifier les variations nécessaires, il est possible de déterminer la stratégie de transfert.

La stratégie de transfert dépend de beaucoup de paramètres, mais également des obligations réglementaires et qualité imposées par certains marchés. En effet, la stratégie sera différente selon que le médicament est commercialisé en Europe, en Russie, aux Etats Unis ou en Union Economique Eurasiatique (EAEU).

4.2.2. Exemples de stratégie de transfert

a) Exemple de stratégie de transfert en deux temps

Dans cet exemple, le médicament à transférer est à destination du marché français. Le procédé de fabrication est relativement simple et robuste chez le site donneur. Les installations de production (fabrication et conditionnement) chez le site receveur sont disponibles, mais certains équipements analytiques spécifiques sont nécessaires au contrôle du produit fini. Le délai de livraison de ces équipements est important.

Une stratégie de transfert en deux temps est donc choisie pour ce produit.

- Dans un premier temps, le site receveur est enregistré en tant que site de fabrication, de conditionnement et de libération du produit fini. Pour ce faire, deux lots de validations sont prévus sur les équipements de routine afin de pouvoir enregistrer le site. Les analyses sont sous-traitées au site donneur qui reste site de contrôle. Le troisième lot de validation est prévu après accord réglementaire. Ce troisième lot permet de finir l'activité de validation du procédé de fabrication et de conditionnement, mais il n'est pas nécessaire pour déposer les variations. Réaliser ce troisième lot *a posteriori* permet de travailler avec un lot commercial avec un impact minimalisé sur le délai de péremption, le lot pouvant être rapidement libéré et mis sur le marché. Une évaluation de l'ANSM est nécessaire pour les variations de type IB, « *Tell, wait and Do* ».
- Dans un second temps, après transfert des équipements analytiques nécessaires au contrôle du produit fini et transfert des méthodes analytiques, enregistrement du site receveur comme site de contrôle du produit fini. La variation pour le remplacement ou l'ajout d'un site de contrôle est une variation de type IA « *Do and Tell* » qui ne nécessite pas d'attendre un accord de l'ANSM et qui peut être mise en place une fois les activités de validations finalisées.

b) Exemple de stratégie de transfert avec introduction d'une nouvelle ligne de conditionnement

Dans cet exemple, le transfert de médicament nécessite le transfert et qualification d'une nouvelle ligne de conditionnement. Pour ce transfert une adaptation des locaux est nécessaire. Le temps nécessaire pour installer la ligne et la qualifier est important.

Le site receveur a cependant à disposition un équipement pilote disponible pour le même type de conditionnement.

Une stratégie en 2 temps est également sélectionnée pour le transfert de ce produit avec dans un premier temps l'enregistrement du sous-traitant comme site de fabrication et de conditionnement auprès des autorités de santé en soumettant les données de 2 lots de taille pilote et d'un lot taille réelle. Tous les lots seront conditionnés sur l'équipement pilote, le conditionnement du lot en taille réelle sera conditionné de façon fractionnée.

La variation est une variation de type IB « *Tell, wait and Do* ».

Dans un deuxième temps, lorsque la ligne de conditionnement sera en place, l'exercice de validation pourra avoir lieu avec 3 lots de taille réelle sur l'équipement final. Aucune autre variation ne sera nécessaire, le site étant ainsi déjà enregistré en tant que site de fabrication et de conditionnement.

Dans ce projet, le contrôle et la libération reste à la charge du titulaire de l'AMM.

PARTIE II : Le transfert d'un nouveau médicament

1. Introduction de nouvelles matières

Un médicament est composé de matières premières, divisées en principes actifs et excipients, et d'articles de conditionnement, primaires, secondaires et tertiaire.

Les matières premières à usage pharmaceutique sont définies de la façon suivante par le code de la santé publique ⁽²⁸⁾ :

« On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L. 5111-1, c'est-à-dire :

1° La ou les substances actives. Est une substance active toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

2° Le ou les excipients. Est un excipient tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage. »

Le transfert d'un nouveau médicament commence donc par la sélection de matières premières.

Les principes actifs, appelés *Active Pharmaceutical Ingredient* (API), ainsi que leur grade sont enregistrés dans le dossier réglementaire, dans la partie 3.2.S. Certains excipients spécifiques sont eux aussi enregistrés. Il s'agit des colorants ou arômes par exemple, qui rendent le médicament spécifique et qui n'ont pas de monographie selon la Pharmacopée Européenne.

Il est possible de n'utiliser qu'un seul fournisseur pour un API, mais le transfert de médicament peut être l'occasion d'introduire un nouveau fournisseur afin de permettre une double source et de faire face aux possibles problématiques d'approvisionnement des composants.

La sélection et la validation d'un nouvel API et d'un nouveau fournisseur se fait en plusieurs étapes :



FIGURE 5. ETAPES POUR VALIDATION D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR.

1.1. Cahier des charges fabricant

Le cahier des charges sert à formaliser les besoins, contraintes et exigences quant au fournisseur et à la matière première entrant dans la composition du produit. Une bonne définition des besoins permettra de sélectionner efficacement les fournisseurs.

Le cahier des charges présente donc l'ensemble des informations nécessaires pour que le fournisseur puisse faire une offre technico-économique dans les meilleures conditions et délais.

Pour aider à définir le cahier des charges, il est possible d'utiliser l'outil QQQQCCP (Qui-Quoi-Où-Quand-Comment-Combien-Pourquoi). Cet outil permettra de se poser toutes les questions et d'obtenir les sections principales du cahier des charges en définissant le besoin, le périmètre, le budget.

Les besoins principaux à identifier sont les suivants.

1. Le besoin de type QUALITE
2. Le besoin de type TECHNIQUE
3. Le besoin de type FINANCIER

1.2. Sélection du fournisseur

1.2.1. Besoins QUALITES

Que ce soit pour les principes actifs, les excipients ou les conditionnements primaires, les matières entrant dans la composition d'un médicament doivent répondre à certaines exigences de qualité. En effet, la plupart de ces matières peuvent également se retrouver dans la composition de nombreux autres produits non pharmaceutiques, comme des produits de type alimentaire, cosmétique, ou même des détergents. Il est donc important de sélectionner une matière et un fournisseur répondant aux exigences de l'industrie pharmaceutique. On parle alors de grade « pharmaceutique ».

a) Besoins qualité des API

Il est notamment indispensable pour les fabricants d'API de respecter la partie II des BPF ⁽²⁹⁾ qui décrit les exigences de base pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (ICHQ7a). Ces bonnes pratiques de fabrication incluent « toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré-étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés. »

Comme pour les médicaments, les principes actifs doivent être enregistrés auprès des autorités de santé. Il existe trois façons différentes de les enregistrer. Le choix de l'enregistrement dépend principalement du type de principe actif :

- Enregistrement de l'intégralité des données de la substance active décrite dans le dossier d'AMM du produit fini en partie 3.2.S
- Enregistrement d'un ASMF (*Active Substance Master File*)
- Enregistrement d'un CEP (*Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopeia*)

La figure 6 décrit les 3 possibilités d'enregistrement.

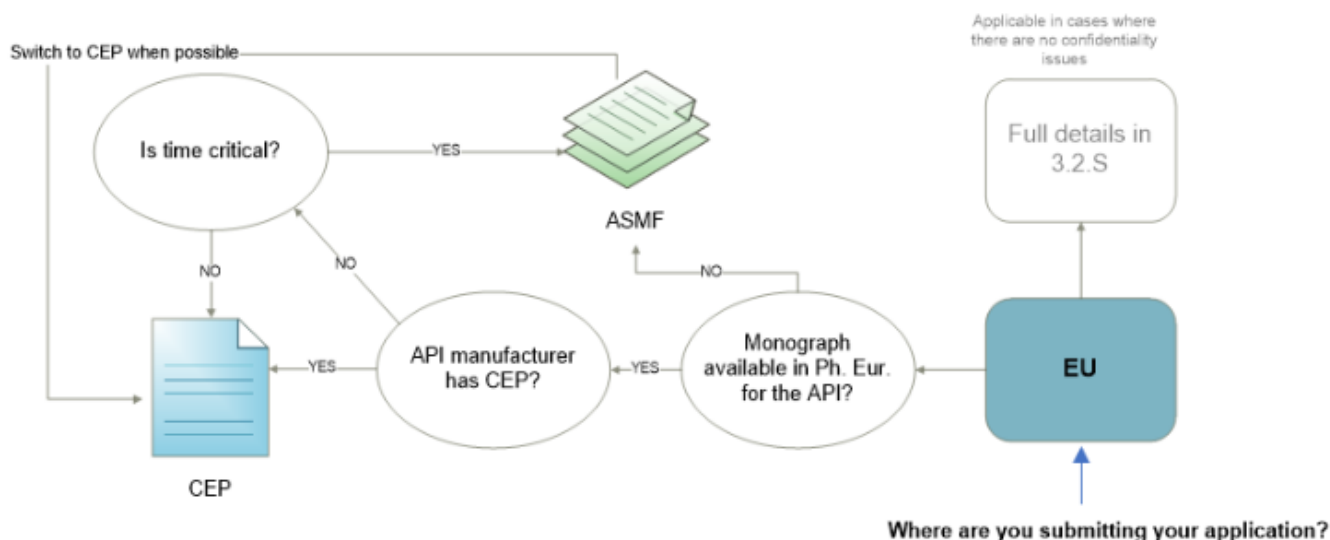


FIGURE 6. POSSIBILITES D'ENREGISTREMENT D'UN API ⁽³⁰⁾.

Le CEP ne peut être utilisé que pour les substances ayant une monographie à la Pharmacopée Européenne, à la différence de l'ASMF qui peut être utilisé pour toutes les substances, avec ou sans monographie. L'évaluation du CEP est centralisée et est seulement effectuée par l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé), à la différence de l'ASMF qui sera possiblement évalué par plusieurs états membres différents. L'évaluation centralisée permet une meilleure sécurisation des données, mais entraîne également des délais plus longs d'enregistrement.

Afin de prouver que la substance active a bien été fabriquée dans des conditions respectant les bonnes pratiques de fabrication en vigueur, des certificats BPF (*GMP* certificats) sont délivrés par les autorités de santé compétentes. Le *GMP certificate* ne doit pas être confondu avec le CEP ou l'ASMF qui servent à l'enregistrement d'un actif. Les *certificats GMP* sont décernés après inspection du site de fabrication de l'actif par une agence de santé d'un pays européen. Il existe une base de données en ligne appelée EudraGMDP pour retrouver les différents certificats décernés : [Eudra GMP - Public Layout \(europa.eu\)](https://eudra.gmp.eu) ⁽³¹⁾.

L'agence des Etats Unis, la FDA, possède un système identique de certification des sites, on appelle ces certificats les CPP (*Certificate of Pharmaceutical Product*).

Dans le cas où aucun certificat GMP n'existe pour une substance utilisée comme API dans un médicament, on peut parler de substances actives *atypiques*. Ces substances

actives atypiques ne sont pas reconnues par l'agence de santé française, l'ANSM, qui exige que toutes les substances actives aient des certificats GMP. D'autres agences de santé comme celle du Canada, ont en revanche une vision plus pragmatique sur ces *atypiques*. L'agence de santé du Canada a d'ailleurs établi une liste d'*API atypiques* autorisés basées sur un système d'analyse de risques. Cette vision plus pragmatique permet de ne pas arrêter certains médicaments pour lesquels il n'existerait pas d'autre source de matières disponible avec un certificat GMP.

En plus d'un certificat GMP, les substances actives importées en Europe nécessitent confirmation écrite appelée « *Written confirmation* » provenant de l'autorité compétente du pays exportateur précisant que les standards utilisés pour la fabrication de la substances actives sont bien ceux des BPF, équivalents à ceux de l'Union Européenne, ceci en accord avec la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 amendant la directive 2001/83/CE ⁽³²⁾ en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (En anglais, la *Falsified Medicines Directives* ou FMD) Cette *FMD* a pour but de lutter contre la contrefaçon des médicaments. Cette directive ne s'applique pas dans le cas où les principes actifs ont été importés en Union Européenne en provenance de certains pays tiers pour lesquels une équivalence a été évaluée et prouvée. Parmi ces pays on retrouve le Japon, les Etats-Unis ou encore la Suisse ⁽³³⁾.

En plus, en France, il est également obligatoire de réaliser une déclaration auprès de l'ANSM pour la fabrication, l'importation et la distribution des matières premières à usage pharmaceutiques (MPUP) et d'obtenir une autorisation. Cette autorisation n'est pas obligatoire dans le cas d'une importation de substances actives en provenance d'un pays européen.

b) Besoin qualité des excipients

A la différence des API, il n'existe pas de référentiel opposable ni dans la réglementation française, ni dans la réglementation européenne pour les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des excipients à usage pharmaceutique. Il

est donc de la responsabilité du fabricant d'excipient de définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique.

Classiquement, deux types de référentiels peuvent être utilisés. Comme pour les API, le référentiel défini peut être la partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce référentiel peut également être le référentiel métier de l'IPEC/PQG pour les Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des excipients pharmaceutiques. L'IPEC, *The International Pharmaceutical Excipients Council*, ou le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques, et le PQG (*Pharmaceutical Quality Group*) ont établi un guide de recommandations destiné aux fabricants d'excipients ⁽³⁴⁾.

1.2.2. Besoins TECHNIQUES

En plus de répondre à des besoins qualité, une matière a besoin également de répondre à des besoins techniques.

a) Caractéristiques physiques

Pour des questions de formulation et de reproductibilité des mélanges fabriqués, il est important pour les matières de répondre à certaines caractéristiques physiques.

Pour prendre l'exemple des matières sous forme de poudre, certaines caractéristiques physiques sont indispensables à évaluer dans le choix de la matière. Parmi ces caractéristiques on va retrouver la répartition granulométrique, la forme des particules la densité apparente et tassée, l'aptitude au tassement, la coulabilité, etc... Toutes ces caractéristiques physiques jouent un rôle majeur dans la bonne fabrication du médicament.

En effet, la granulométrie d'une poudre et la forme de ses particules auront un effet sur l'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres, sur la qualité des comprimés et la stabilité des suspensions. Elles auront également un effet sur la vitesse de dissolution, la biodisponibilité des actifs la stabilité et même les caractéristiques organoleptiques de la poudre. Enfin, la granulométrie et la forme des particules d'une poudre influencent sa densité et son écoulement.

Les fabricants de matières premières s'engagent sur les spécifications de la matière fournie. Les caractéristiques physiques d'une poudre peuvent être mesurées par certains tests. La taille des particules peut être mesurée par analyse granulométrique par tamisage en suivant la monographie 2.9.38 de la Pharmacopée Européenne ⁽³⁵⁾ ou par diffraction en utilisant un granulomètre laser selon la monographie 2.9.31 de la Pharmacopée Européenne ⁽³⁶⁾. L'aptitude à l'écoulement peut être mesuré en suivant la monographie 2.9.16 ⁽³⁷⁾ et la densité en suivant la monographie 2.9.34 ⁽³⁸⁾ en utilisant un voluménomètre.

Pour exemple, les figures 7 et 8 présentent les résultats d'une étude de granulométrie et de compression pour différents grades d'une même matière première provenant de différents fournisseurs. On peut observer une importante disparité entre les résultats pour une même matière. L'importance du bon choix du grade des matières prend ainsi toute son importance.

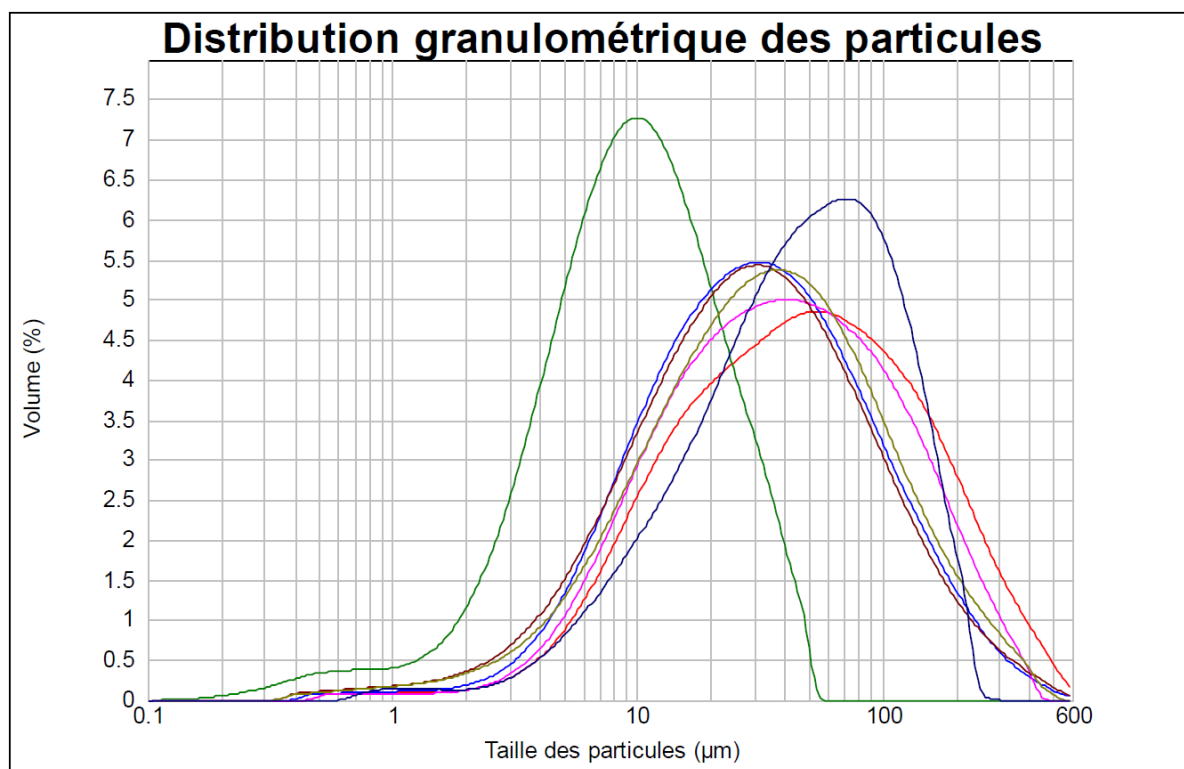


FIGURE 7. EXEMPLE DE DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DE DIFFERENTS GRADES D'UNE MEME MATIERE ACTIVE.

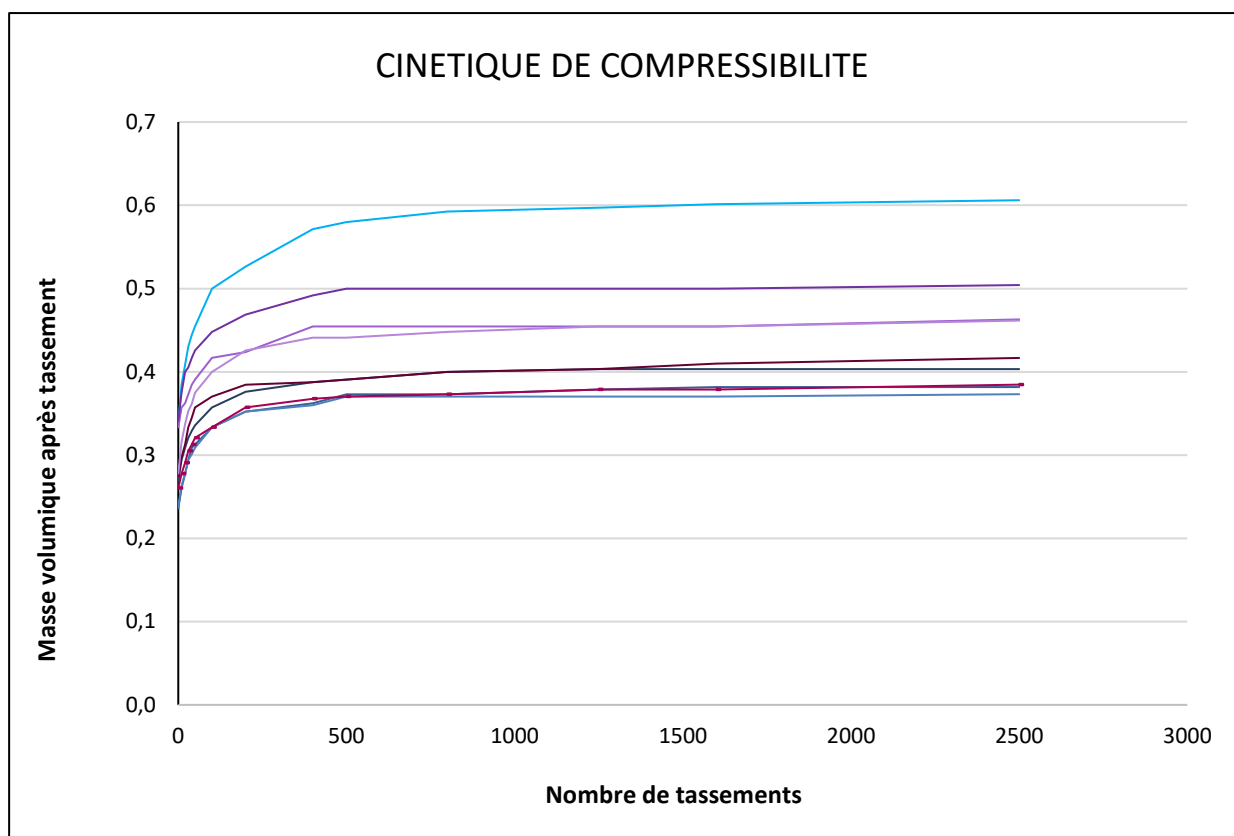


FIGURE 8. EVOLUTION DE LA MASSE VOLUMIQUE PAR TASSEMENT DE DIFFERENTS GRADES D'UNE MEME MATIERE.

b) Caractéristiques chimiques

En plus des caractéristiques physiques d'une matière, les fabricants doivent s'engager également sur ses caractéristiques chimiques.

Pour un principe actif la caractéristique majeure à prendre en compte est la teneur. La teneur est le pourcentage massique garanti de la substance. La teneur est mesurée sur une base anhydre. Elle va garantir sa pureté. La teneur est également essentielle pour certains excipients comme les conservateurs ou les colorants.

La pureté d'un actif est également déterminée par le pourcentage d'impuretés qu'il contient. Selon la directive ICH Q3A ⁽³⁹⁾, les impuretés peuvent être classées en 3 catégories : les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels. Ces impuretés peuvent provenir du procédé de fabrication de la matière, des solvants utilisés ou encore des produits de dégradation en cours de stockage. Les

impuretés peuvent donc varier en fonction du procédé de synthèse de l'actif, et donc en fonction des fabricants.

Un autre critère à prendre en compte est la teneur en eau d'une matière. Cette teneur en eau peut être cruciale en fonction de la forme pharmaceutique du produit fini. La teneur en eau affectera les caractéristiques physiques comme la capacité à l'écoulement ou la comprimabilité d'une matière. En outre, si la matière est utilisée pour la fabrication par exemple de comprimés effervescents ou pour un médicament avec un actif sensible à l'hydrolyse, la teneur en eau doit être maîtrisée.

Le référentiel d'étude est également primordial à connaître. En effet, selon les différentes pharmacopées dont les fabricants garantissent leur matière, les critères d'acceptation peuvent être différents. Par exemple, la monographie du paracétamol de la Pharmacopée des Etats Unis d'Amérique ⁽⁴⁰⁾, l'USP, autorise une teneur entre 98.0% et 102.0%, alors que la monographie de la Pharmacopée Européenne⁽⁴¹⁾ autorise une teneur entre 99.0 et 101.0%. De même pour la quantité de l'impureté majeure du paracétamol, le 4-aminophénol, l'USP autorise une quantité maximale de 0.05% alors que la Pharmacopée Européenne autorise 10ppm.

Enfin, malgré les efforts d'uniformisation des Pharmacopées entre elles, les méthodes d'analyses peuvent différer, et il faut avoir en place une veille réglementaire pour les évolutions des différentes Pharmacopées pour pouvoir les utiliser.

1.2.3. Besoins FINANCIERS

Une fois les besoins de type qualité et technique définis, la partie cruciale à déterminer est la partie financière. En effet, les sous-traitants doivent en permanence faire des études de marché afin de trouver les fournisseurs pouvant remplir les exigences qualité et techniques au moindre prix. L'introduction d'une nouvelle matière entraînera donc une étude de marché afin de déterminer le meilleur prix pour la matière. Ce prix sera le plus souvent dégressif en fonction des volumes commandés.

Le coût n'est pas le seul élément à prendre en compte. Les conditions commerciales sont également à vérifier. Les fournisseurs auront une quantité minimale limite pour

qu'une commande soit passée, la MOQ, *Minimum Order Quantity*. Le mode de transport ainsi que les délais de livraison entreront également en ligne de compte dans le choix du fournisseur.

Enfin, la situation financière du fournisseur doit être prise en compte, ainsi que sa situation géographique, mais aussi sa réactivité et son ouverture, afin de pouvoir mettre en place un partenariat pérenne entre le sous-traitant et le fournisseur.

1.3. Agrément et qualification du fournisseur

Une fois le fournisseur sélectionné il faut l'agréer. La première étape de l'agrément fournisseur est de réunir toutes les informations nécessaires à l'agrément. La façon la plus simple de récolter ces informations est de faire compléter au fournisseur un questionnaire répondant aux questions suivantes.

- Informations sur l'entreprise en général : contacts, adresse de l'usine, taille de l'usine, nombre d'employés, autres types de produits fabriqués, ...
- Informations sur les locaux et équipements de fabrication : programme de formations, contrôle de l'atmosphère et de l'humidité, procédures de nettoyage, contrôle des nuisibles, ...
- Informations sur le système qualité et HSE : types de qualifications ISO (9001, 14001, 22000...), FDA, ICH, politique qualité en place, libération des lots, schéma d'audits, DMF ou ASMF, Site Master File (SMF), contrôle qualité, ...
- Informations sur le produit : type de synthèse, stockage des produits, brevets, certificat GMP, validation des étapes critiques de fabrication, procédures en cas d'hors spécification et de rappels de lot, ...

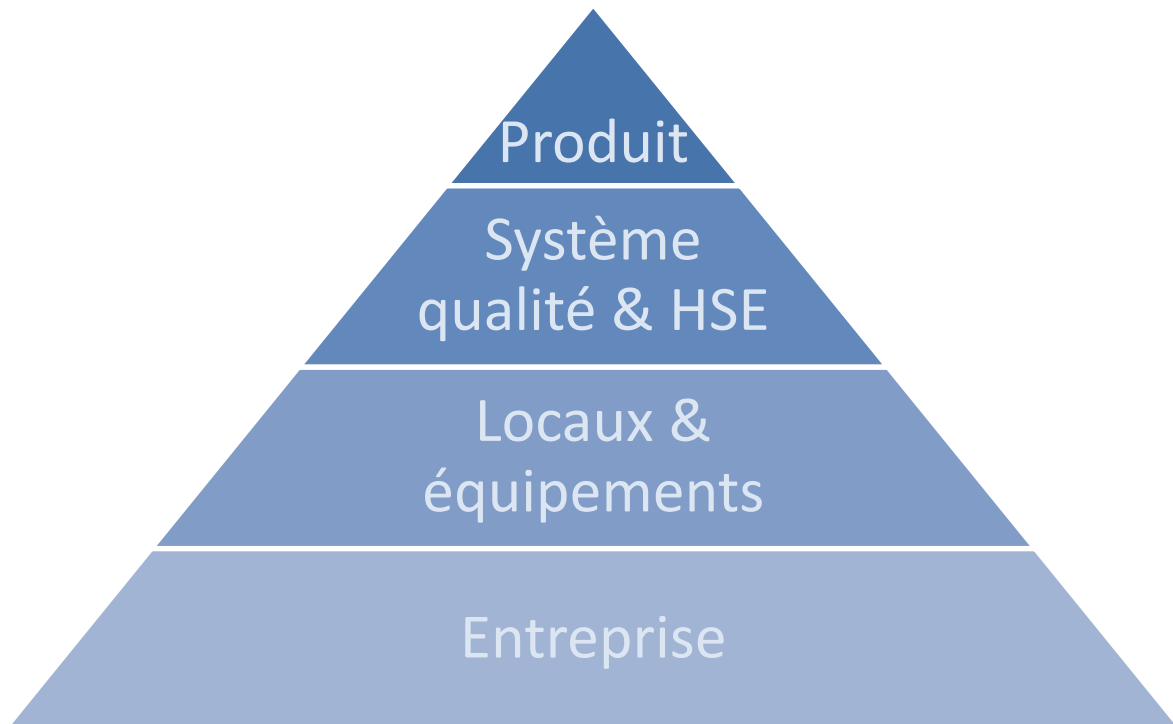


FIGURE 9. NIVEAUX D'INFORMATION POUR AGREMENT FOURNISSEUR.

Plusieurs documents sont ensuite demandés au fournisseur afin de venir compléter le dossier d'agrément et d'apporter les preuves nécessaires à celui-ci. L'agrément doit définir les « responsabilités relatives au respect des BPF, y compris les mesures de qualité, de chaque partie. »

- Informations sur l'entreprise en générale, les locaux et équipements
 - Brochure de présentation de l'entreprise si disponible
 - Organigramme de la société, organigramme de l'Assurance Qualité (AQ)
- Informations sur le système qualité et HSE (Hygiène, Sécurité et Environnement)
 - Certificat(s) ISO 9001, 14001, 20000, 450001, FDA... le cas échéant
 - Manuel de qualité
 - NQA (Niveau de Qualité Acceptable)
 - Fiche de données de sécurité (FDS)

- Informations sur le produit
 - Brève description de la synthèse avec les points de contrôle en place (à l'entrée, en cours de processus, et final pour la libération)
 - Certificat d'analyse ou un spécimen et certificat de conformité
 - Certificat GMP, pour API de médicament(s)
 - Certification de conformité à la pharmacopée européenne (CEP)
 - La confirmation écrite (« *Written Confirmation* ») si applicable
 - Certificat d'origine pour les produits hors UE
 - Méthodes d'analyses
 - Déclaration ICH Q3C, ICH Q3D, ICH M7... le cas échéant
 - Déclaration sur les nitrosamines
 - Déclaration BSE/TSE (Bovine Spongiform Encephalopathy et Transmissible Spongiform Encephalopathy)

Cette liste de documents est non exhaustive, variable en fonction de chaque situation et est mise à jour en fonction de l'évolution des obligations réglementaires.

Pour finaliser le dossier d'agrément, le fournisseur devra être audité. Les audits peuvent se faire par des équipes d'auditeurs internes ou celui-ci peut faire appel à des sociétés d'audits externes spécialisées, ce qui apporte en praticité dans le cas où l'audit est réalisé dans des pays éloignés. Les audits sont des audits de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication et doivent être réalisés en conformité avec le référentiel applicable, la Partie II du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP Part II) pour une matière active ou la Partie I (GMP part I) pour un intermédiaire de fabrication par exemple. Dans le cas où toutes les activités de fabrication ne sont pas réalisées chez le fabricant, des audits doivent également être réalisés chez les fabricants d'intermédiaires.

La relation avec un fournisseur s'entretient au fil du temps après son agrément primaire. L'agrément doit être maintenu avec une revue continue des risques qui permettra de définir la stratégie de contrôle à mettre en place. Les critères de revue des risques peuvent être les suivants : taux de défauts reçus et gravité, suivi et analyse tendancielle de la qualité de la matière, contrôle de la certification du système

qualité et BPF du fournisseur, changements éventuels chez le fabricant. Des audits de contrôle doivent également être mis en place ⁽²⁹⁾.

1.4. Gestion des matières sur site

Une fois la bonne matière première sélectionnée et le fournisseur agréé, un processus de gestion de cette matière première doit être mis en place sur le site de fabrication. La première étape, est d'établir un code pour cette matière afin de l'entrer dans les bases de données du site.

Ensuite, doivent être établies des spécifications pour la matière première. Ces spécifications devront être approuvées et datées. Selon le Chapitre 4 « Documentation » des BPF ⁽²⁹⁾, ces spécifications doivent comporter :

- « a) leur description, y compris : le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ; la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée européenne ;
 - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ; un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;
- b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;
- c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- d) les conditions et précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant recontrôle. »

Une fois les codes et les spécifications statuées, la matière peut être réceptionnée sur le site. Chaque réception doit faire l'objet d'enregistrement écrit comportant *a minima* le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients, le nom donné chez le sous-traitant ainsi que son code interne, la date de réception, le nom du fournisseur et du fabricant, le numéro de lot du fabricant, la quantité totale et le nombre de contenants, et enfin le numéro de lot interne attribué à réception ⁽²⁹⁾.

Une fois réceptionnée, la matière peut ensuite être prélevée. Les quantités à prélever ainsi que les méthodes de prélèvement doivent être décrites dans les spécifications, et prendre en compte toutes les précautions afin de ne pas contaminer le produit lors du prélèvement ni détériorer sa qualité.

Les prélèvements sont ensuite transmis au laboratoire de contrôle qualité en charge de contrôler les matières premières. Comme pour les méthodes de prélèvement, les méthodes de contrôles sont au préalable décrites dans les spécifications. Le contrôle de la matière première en fonction des spécifications permet aux personnes responsables de libérer cette matière si elle est conforme aux spécifications établies.

2. Adaptation du parc équipement

Le transfert d'un nouveau médicament sur un site de fabrication peut entraîner une évolution du parc équipement pour s'adapter aux procédés de fabrication, de conditionnement et de contrôle de ce dernier.

Toute introduction et installation de nouveaux équipements sur un site nécessite de suivre un processus défini de qualification de ces équipements. Ce processus de qualification est également valable pour les logiciels informatiques ainsi que pour les utilités. En effet, selon la partie II du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication : « Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. » ⁽²⁹⁾.

La norme ISO 9000:2015 ⁽⁴²⁾ définit la qualification comme le « processus démontrant qu'une entité est capable de répondre aux exigences spécifiées ».

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ⁽⁴³⁾ définissent quant à elles la qualification comme « une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. »

2.1. Qualifications de nouveaux équipements

Les activités de qualification commencent dès la définition des spécifications de l'équipement par le cahier des charges, s'ensuivent les différentes étapes de qualification de conception, les tests d'acceptation en usine et sur site, les qualifications d'installation, opérationnelle puis de performance. Enfin les activités de

qualification doivent prendre un compte le cycle de vie des équipements et les besoins de requalification périodiques si nécessaire.

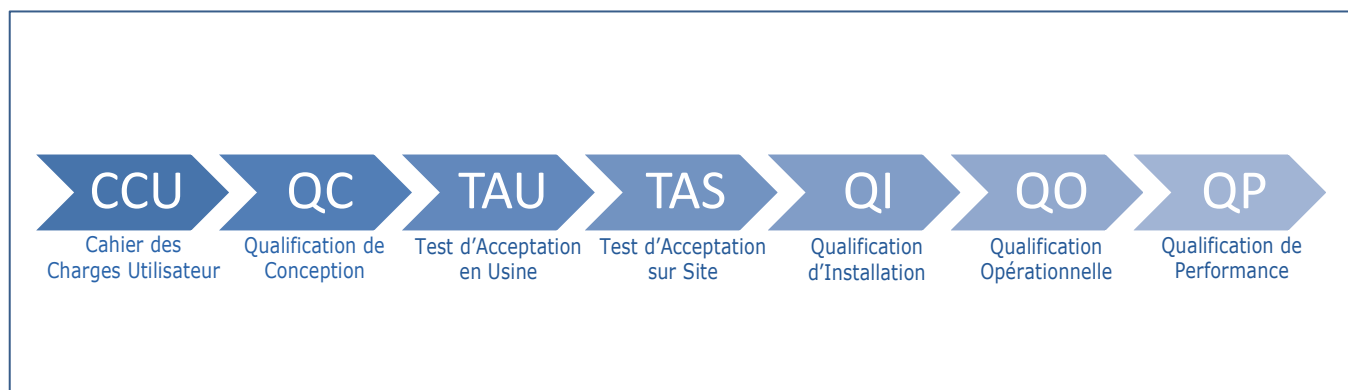


FIGURE 10. ETAPES DE QUALIFICATION D'UN EQUIPEMENT ⁽⁴⁴⁾.

2.1.1. Le Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) et Qualification de conception (QC)

Le CCU est le point de référence tout au long du cycle de validation. Il définit les spécifications des équipements et intègre les éléments essentiels relatifs à la qualité. Les exigences formulées dans les CCU sont vérifiées pendant la qualification de la conception et la conformité de la conception avec les BPF est démontrée.

2.1.2. Test d'Acceptation en Usine (TAU) et Test d'Acceptation sur Site (TAS)

Avant la livraison de l'équipement sur site, il est évalué chez le fabricant. C'est ce qu'on appelle le Test d'Acceptation en Usine (TAU) ou *Factory Acceptance Test* (FAT). L'équipement est alors certifié conforme au CCU.

Ce test est complété par un Test d'Acceptation sur Site (TAS) ou *Site Acceptance Test* (SAT) après réception de l'équipement.

2.1.3. Qualification d'Installation (QI)

La Qualification d'Installation est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Selon l'annexe 15 du guide des BPF ⁽⁴⁴⁾, la qualification d'installation doit comporter *a minima* les éléments suivants.

«

- i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;
- ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;
- iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;
- iv. Étalonnage des instruments ;
- v. Vérification des matériaux de construction. »

2.1.4. Qualification Opérationnelle (QO)

La Qualification Opérationnelle peut être réalisée dans la continuité de la QI, ou elle peut se faire simultanément avec la QI selon la complexité des équipements. On parle ainsi de QIO (qualification de l'installation et des opérations).

Selon l'annexe 15 du guide des BPF ⁽⁴⁴⁾, la qualification opérationnelle doit comporter *a minima* les éléments suivants :

- « i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;
- ii. Tests confirmant les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »). »

La qualification opérationnelle permet l'établissement des procédures de fonctionnement et de nettoyage de l'équipement. Elle permet également de définir les exigences quant à la formation des opérateurs et aux maintenances préventives.

2.1.5. Qualification de Performance (QP)

Comme pour la Qualification Opérationnelle, selon la complexité des équipements à qualifier, la Qualification de Performance peut s'effectuer dans la continuité de la QI

et de la QO, ou alors, elle peut s'effectuer en même temps que la QO ou en même temps que la validation du procédé.

Selon l'annexe 15 du guide des BPF ⁽⁴⁴⁾, la qualification de performance doit comporter *a minima* les éléments suivants :

- « i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée
- ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles. »

2.1.6. Requalification

Une fois installés et qualifiés, les équipements doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent sous contrôle. Une requalification peut être nécessaire selon une périodicité précise qui doit être justifiée avec des critères d'évaluation définis.

3. Transfert et validation des méthodes analytiques

3.1. Spécifications et méthodes enregistrées

L'ICH Q6A définit une spécification « comme une liste de tests, de références à des procédures analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les tests décrits. Elle établit l'ensemble des critères auxquels une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour l'usage auquel il est destiné. » ⁽⁴⁵⁾

Il existe des spécifications valables à libération du produit et des spécifications valables tout au long de la vie du produit, jusqu'à sa péremption.

Les spécifications sont proposées, justifiées par le détenteur de l'AMM, et acceptées par les autorités de santé. Ce sont des standards de qualité critiques. Les spécifications sont choisies comme marqueurs pour garantir la qualité, mais aussi la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les spécifications doivent être justifiées par rapport aux données obtenues au cours du développement du produit, aux standards pharmacopées, aux études de toxicologie et études cliniques, ainsi qu'aux résultats des stabilités accélérées et à long terme du produit. Les justifications des spécifications peuvent être retrouvées dans le dossier réglementaire en partie 3.2.P.5 avec les spécifications et les procédures analytiques.

Selon l'ICHQ6A ⁽⁴⁵⁾, les tests et critères d'applications applicables de manière générale pour un produit sont les suivants :

- **Description** qualitative du produit prenant en compte la taille, la forme, la couleur
- **Identification** permettant d'identifier les substances actives contenues dans le produit fini, d'une façon discriminante et spécifique, la spectroscopie infrarouge par exemple.
- **Dosage** des substances actives et des impuretés (organiques, inorganiques et solvants résiduels)

En plus de ces tests universels, d'autres tests peuvent s'y ajouter selon la pertinence en fonction de leur impact sur les critères qualité du produit fini. Parmi ces tests on peut retrouver les tests suivants :

- Dissolution
- pH
- Dureté
- Teneur en eau ou en alcool
- Uniformité de teneur
- Limites microbiologiques
- Dosage des conservateurs
- Distribution granulométrique
- Stérilité

Cette liste de tests est non exhaustive et chaque produit se doit d'avoir ses spécifications avec ses tests et limites d'acceptations propres en fonction de sa composition, de sa forme galénique et des critères qualité définis.

Certaines spécifications, comme la teneur en actif dans un médicament, sont cependant tenues de respecter des directives.

En effet, la directive 75/318/EEC ⁽⁴⁶⁾ précise entre autre que : « Sauf justification appropriée, la déviation maximale acceptable de la teneur en substance active des produits finis ne doit pas dépasser $\pm 5\%$ au moment de la fabrication. » C'est-à-dire que les spécifications à libération pour les teneurs en actif doivent être comprises entre 95% et 105%. Cette directive n'englobe pas certains produits, comme les vitamines, dont les processus de dégradation sont bien connus, sans poser de problématique de sécurité. Dans le cas où la spécification à libération est un intervalle plus important que $\pm 5\%$, l'intervalle doit être justifié en 3.2.P.2, la partie développement du dossier réglementaire.

3.2. Validation de méthodes

La partie du chapitre 6 des BPF ⁽⁴⁷⁾ précise que :

« Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées. »

L'objectif de la validation des méthodes d'analyse est de démontrer qu'elles conviennent bien aux usages auxquels elles sont destinées.

Avant d'être validée, une méthode analytique doit être correctement mise au point et développée.

A la fin de la mise au point une étape de pré-validation intervient afin de contrôler le développement en vérifiant entre autres :

- la stabilité des solutions dans les conditions d'analyse
- l'efficacité de l'extraction
- la sensibilité suffisante pour atteindre les seuils de quantification
- la non-saturation des détecteurs en utilisant une marge suffisante de sécurité
- la pertinence de la méthode d'étalonnage choisie.

Ensuite, la robustesse de la méthode est étudiée. La robustesse d'une méthode d'analyse peut être définie comme « la mesure de sa capacité à supporter, sans conséquence, de petites variations des paramètres internes à la méthode (pH, débit...). Il s'agit de variations de l'ordre de grandeur de celles qui pourraient se produire lors de la mise en application de la méthode en conditions normales d'usage. La robustesse permet donc d'évaluer la fiabilité d'une méthode dans ses conditions d'usage de routine » ⁽⁴⁸⁾.

L'étude de la robustesse permet d'analyser l'influence des paramètres opératoires et de définir pour chacun les variations admissibles sans effet sur la validité des résultats. L'utilisation de plan d'expériences permet d'étudier les paramètres de façon méthodique et efficace.

Une fois la méthode analytique mise au point, vérifiée et sa robustesse évaluée, celle-ci peut être validée. La validation s'effectue selon plusieurs critères, dont les usuels sont listés dans le tableau 6 ci-dessous.

| Critères | Définitions |
|--------------------------------|--|
| Spécificité | Une méthode spécifique permet une mesure quantitative d'un paramètre |
| Sélectivité | Une méthode sélective permet une mesure qualitative d'un paramètre |
| Limite de Détection (LOD) | Plus petite quantité d'une substance pouvant être détectée (mais non quantifiée) |
| Limite de Quantification (LOQ) | Plus petite quantité d'une substance pouvant être quantifiée |

| Critères | Définitions |
|------------------|--|
| Linéarité | Capacité de la méthode à fournir, au sein d'un intervalle défini, des résultats directement proportionnels à la concentration |
| Justesse | Étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais et une valeur de référence acceptée. |
| Fidélité | Degré de dispersion entre une série de mesures sur un même échantillon homogène |
| Répétabilité | Fidélité sous des conditions analytiques identiques (même technicien, même équipement, même réactifs, même jour) |
| Reproductibilité | Fidélité sous des conditions analytiques différentes |
| Exactitude | Ecart entre valeur de référence et valeur analytique trouvée |

TABLEAU 6. CRITERES DE VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE ⁽⁴⁹⁾.

Les méthodes suivant des monographies de la Pharmacopée peuvent être considérées comme des méthodes validées.

3.3. Transfert de méthode

La situation idéale dans le cas d'un transfert d'un médicament chez un sous-traitant est que toutes les méthodes analytiques soient validées. Dans ce cas, la revalidation des méthodes analytiques n'est pas nécessaire, un simple transfert de méthode est suffisant.

Le prérequis évident au transfert est donc de s'assurer que les méthodes de contrôle soient conformes à celles de l'AMM et que la validation initiale existe et est conforme aux exigences ICH en vigueur.

Si ces conditions sont remplies, le transfert peut avoir lieu. Le transfert d'une méthode analytique se fera ainsi entre un laboratoire dit donneur, chez qui la méthode analytique est validée, et un laboratoire dit receveur. L'objectif du transfert est de donner les garanties suffisantes au titulaire de l'AMM et aux autorités de santé que le laboratoire receveur maîtrise aussi bien la méthode transférée que le laboratoire

donneur. Le but du transfert de méthode analytique n'est donc pas de prouver que les deux laboratoires trouvent un produit conforme aux spécifications, mais bien de prouver que les laboratoires donneurs et receveurs obtiennent des résultats similaires, ne différant par de plus qu'une valeur prédéfinie acceptable.

Un transfert de méthode analytique doit être encadré par un protocole signé par les deux parties. En pratique c'est le plus souvent le laboratoire donneur qui rédige le protocole de transfert. Selon le Chapitre 6 de la Partie I des BPF ⁽⁴⁷⁾, ce protocole doit notamment inclure les paramètres suivants :

- identification de l'analyse à effectuer et de la méthode à transférer,
- identification des besoins de formation supplémentaires,
- identification des substances de référence et des échantillons à contrôler,
- identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle,
- critères d'acceptation.

Les critères d'acceptation du transfert de méthode se doivent d'être basées sur l'étude de validation de la méthode analytique à transférer et doivent être conformes aux exigences ICH.

Une fois le protocole signé, les analyses peuvent être lancées. Communément, un minimum de trois lots du produit fini sont étudiés lors du transfert. Les résultats du transfert sont ensuite compilés dans un rapport. Ce rapport de transfert présente de manière comparative les résultats et peut ainsi identifier, si applicable, les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle. Le rapport évalue ainsi le succès ou non du transfert.

4. Validation du procédé de fabrication et de conditionnement

Comme pour les équipements et pour les méthodes analytiques, les procédés de fabrication et conditionnement des médicaments doivent être maîtrisés et donc

validés. L'annexe 15 du guide des BPF ⁽⁴⁴⁾ ainsi que la ligne directrice de l'EMA sur la validation de procédés pour les produits finis ⁽⁵⁰⁾ encadrent le processus de validation.

La validation permet de démontrer la robustesse du procédé de fabrication et de conditionnement et permet ainsi de garantir la qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Elle doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité du produit peuvent être atteints systématiquement par le procédé.

Dans le cas d'un transfert d'un produit déjà commercialisé, le procédé et les contrôles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché.

4.1. Stratégie de validation

Le nombre de lots nécessaires à la validation doit se baser sur la complexité du procédé de fabrication, sa variabilité, les données à disposition et la connaissance du fabricant chez qui le produit est transféré. Il est communément accepté, selon les BPF, qu'un nombre minimum de 3 lots de validation doit être effectué.

Dans le cas où le transfert inclut plusieurs dosages, tailles de lot ou tailles de conditionnement, afin de ne pas multiplier les validations, il est possible d'utiliser une approche matricielle dans la validation. Il est cependant indispensable d'effectuer une validation sur tous les sites fabricants.

L'approche matricielle consiste à réaliser un schéma de validation où seuls les lots situés aux extrêmes de certains facteurs prédéterminés (dosages, taille de lot, conditionnement) sont testés pendant la validation. Il est ainsi supposé, que tous les niveaux intermédiaires sont représentés par la validation des extrêmes. Les tableaux 7 et 8 présentent un exemple d'approche matricielle pour un schéma de validation.

| Dosages | | 300 mg | | | 500 mg | | | 1000 mg | | |
|---------------------|--------|--------|---|---|--------|---|---|---------|---|---|
| Lots de validations | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Packaging | 100 mL | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| | 200 mL | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| | 300mL | x | x | x | x | x | x | x | x | x |

TABLEAU 7. SCHEMA DE VALIDATION SANS APPROCHE MATRICIELLE.

| Dosages | | 300 mg | | | 500 mg | | | 1000 mg | | |
|---------------------|--------|--------|---|---|--------|---|---|---------|---|---|
| Lots de validations | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Packaging | 100 mL | x | x | x | | | | x | x | x |
| | 200 mL | | | | | | | | | |
| | 300mL | x | x | x | | | | x | x | x |

TABLEAU 8. SCHEMA DE VALIDATION AVEC APPROCHE MATRICIELLE.

On remarque ainsi que sans approche matricielle, le schéma de validation comporte 27 lots de validation au total, alors qu'avec une approche matricielle, il ne comporte que 12 lots de validation. L'approche matricielle permet ainsi un gain financier et de temps non négligeable. Il est évidemment indispensable à l'approche matricielle de bien identifier et justifier les extrêmes, afin de garantir que le procédé est maîtrisé pour tous les intermédiaires.

La validation doit se faire avec des lots de la même taille que la taille des lots destinés à la commercialisation et sur les équipements qui seront utilisés en routine. La stratégie de validation peut d'ailleurs inclure des lots destinés directement à la commercialisation. Cette commercialisation est évidemment conditionnée par la réussite de l'exercice de validation et l'obtention des accords réglementaires appropriés.

4.2. Détermination des paramètres critiques

Un attribut critique pour la qualité du produit (CQA – *Critical Quality Attributes*) est, par définition une « propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou

microbiologique qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité souhaitée du produit.» ⁽⁵¹⁾

Par exemple, pour des formes solides, les CQA peuvent inclure la pureté, le profil de libération des actifs ou la stabilité, ou pour des produits à inhaler, les propriétés aérodynamiques, ou encore pour des injectables, la stérilité.

Un paramètre critique du procédé (CPP – *Critical Process Parameter*) est par définition « un paramètre de processus dont la variabilité a un impact sur un attribut de qualité critique et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le processus produit la qualité souhaitée. » ⁽⁴⁷⁾

Entre en jeu également, les attributs critiques des matières (CMA – *Critical Material Attribute*). Dans le cas d'un transfert de produit, les matières premières et leurs attributs critiques ont déjà été identifiés et définis par le MAH dans son dossier d'enregistrement. La sélection des matières premières doit se faire en accord avec ces CMA, comme décrit dans le chapitre 1 de la Partie II de cette thèse. L'impact des CMA est donc limité.

L'identification du lien, schématisé par la figure 11, entre CMA, CPP et CQA peut se faire à l'aide d'une analyse de risque procédé. L'analyse de risque permettra d'identifier et de classer les paramètres ayant un impact sur la qualité du produit. L'outil le plus commun pour réaliser une analyse de risques est l'AMDEC, décrit dans la Partie I, paragraphe 4.2 de cette thèse.

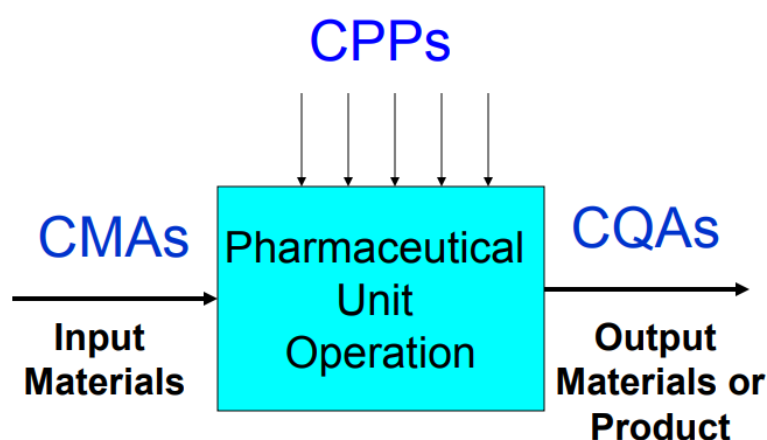


FIGURE 11. LIEN ENTRE CMA, CPP ET CQA ⁽⁵²⁾.

Pour aider à faire ce lien, des essais préalables de fabrication et de conditionnement peuvent être réalisés afin d'acquérir plus de connaissances sur le produit et sur le procédé de fabrication, et ainsi aider à classer par ordre d'importance les CPP identifiés.

Le tableau 9 présente des exemples de lien entre CQA et CPP :

| CPP | CQA intermédiaire | CQA final |
|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Nombre de rotations | Uniformité de mélange | Uniformité de teneur |
| Température de séchage | Teneur en eau | Profil d'impuretés |
| Temps de granulation | Granulométrie | Aspect |

TABLEAU 9. EXEMPLES DE LIEN ENTRE CPP ET CQA.

4.3. Stratégie de contrôle

Une fois les CPP identifiés et classés, la stratégie de contrôle du procédé de fabrication et de conditionnement peut être mise en place. Cette stratégie inclura les contrôles en cours (IPC – *In Process Controls*) ainsi que des contrôles additionnels de validation. Plus le risque est déterminé comme important, plus les contrôles doivent l'être.

Les trois paramètres pour un risque contrôlé sont donc une identification de la criticité des CQA, une définition de la capacité du procédé et un établissement d'une stratégie de contrôle en accord, comme décrit sur la figure 12.

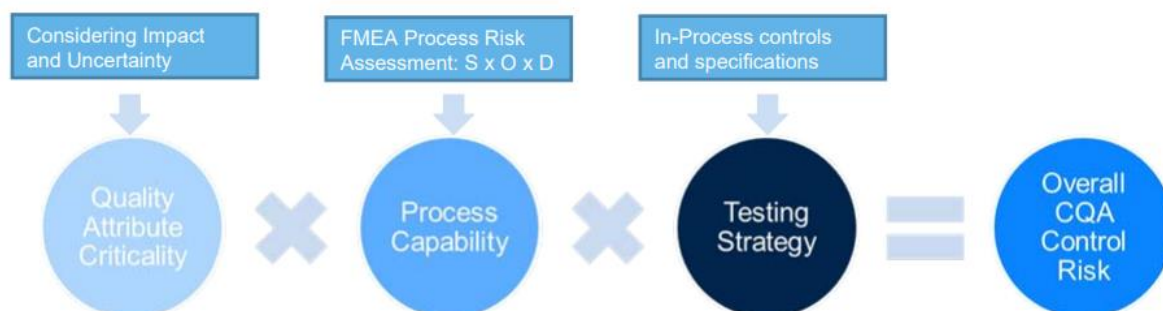


FIGURE 12. PARAMETRES POUR UN RISQUE CONTROLE ⁽⁵³⁾.

Le tableau 10 présente un exemple de stratégie de contrôle pour la validation d'un produit fabriqué par granulation humide et conditionné en sachets.

| Etapes | IPC | Contrôle de validation |
|--------------------|--|---|
| Granulation humide | Vitesse mélange Temps de mélange | Contrôle ampérage |
| Séchage | Température Durée Humidité résiduelle finale | Humidité résiduelle en 3 points |
| Calibration | Taille grille calibreur Vitesse calibration | Profil granulométrique |
| Mélange final | Vitesse mélange Temps de mélange | Uniformité de mélange |
| Ensachage | Masse sachet Etanchéité sachet Aspect | Fréquence de contrôle plus importante Uniformité de teneur |

TABLEAU 10. EXEMPLE SIMPLIFIE DE STRATEGIE DE CONTROLE.

4.3.1. Echantillonnage et contrôles en cours de fabrication

Dans l'exemple présenté dans le tableau 10, en plus des contrôles en cours, seront contrôlés en validation l'ampérage et le profil granulométrique. L'ampérage est un indicateur de la granulation qui aura elle un impact direct sur le profil granulométrique du grain. Ces données peuvent avoir un impact sur l'aspect du médicament final, mais aussi, sur la densité et la capacité à l'écoulement du grain, et enfin sur son uniformité de teneur.

La mesure d'humidité résiduelle mesurera quant à elle l'efficacité de la phase de séchage qui impactera ainsi directement la teneur en eau du produit fini. La température jouera également sur le profil de stabilité et d'impuretés du produit fini.

L'homogénéité du mélange influera directement sur l'uniformité de teneur du produit fini. En effet un mélange non homogène aura peu de chance de conduire à une uniformité de teneur conforme pour le produit fini. L'homogénéité d'un mélange se mesure en réalisant des prélèvements en différents points de la cuve ou du container de mélange, puis en analysant la teneur des échantillons en fonction des marqueurs déterminés, le plus souvent la teneur en actif. Les prélèvements se font en fonction d'un plan de prélèvement validé qui dépend de la géométrie et de la taille de la cuve ou du container.

4.3.2. Echantillonnage et contrôles en cours de conditionnement

Les contrôles en cours de conditionnement sont réalisés selon un plan d'échantillonnage.

Pour des sachets, pourront être contrôlés la masse, l'étanchéité et l'aspect ; pour des comprimés la masse, l'épaisseur, le diamètre, la dureté et l'aspect ; pour des liquides, le volume de remplissage ou l'étanchéité.

Le plan d'échantillonnage sera défini en fonction de la taille du lot produit, du niveau de contrôle et du niveau de qualité acceptable. La norme Iso 2859-1 ⁽⁵⁴⁾ définit ces règles d'échantillonnage pour les contrôles par attribut (critères d'acceptation binaire : conforme/non-conforme).

La première étape est de déterminer l'effectif à prélever pour le contrôle. Pour ce faire, se référer au Tableau 1 de la norme Iso 2859-1 « Lettres codes d'effectif d'échantillon ».

Ce tableau est présenté en Tableau 11.

| Effectif du lot | Niveaux de contrôle spéciaux | | | | Niveaux de contrôle généraux | | |
|-----------------|------------------------------|----|----|----|------------------------------|----|-----|
| | S1 | S2 | S3 | S4 | I | II | III |
| 2 - 8 | A | A | A | A | A | A | B |
| 9 - 15 | A | A | A | A | A | B | C |
| 16 - 25 | A | A | B | B | B | C | D |
| 26 - 50 | A | B | B | C | C | D | E |
| 51 - 90 | B | B | C | C | C | E | F |
| 91 - 150 | B | B | C | D | D | F | G |
| 151 - 280 | B | C | D | E | E | G | H |
| 281 - 500 | B | C | D | E | F | H | J |
| 501 - 1200 | C | C | E | F | G | J | K |
| 1201 - 3200 | C | D | E | G | H | K | L |
| 3201 - 10000 | C | D | F | G | J | L | M |
| 10001 - 35000 | C | D | F | H | K | M | N |
| 35001 - 150000 | D | E | G | J | L | N | P |
| 150001 - 500000 | D | E | G | J | M | P | Q |
| 500001 - over | D | E | H | K | N | Q | R |

TABLEAU 11. LETTRES CODES D'EFFECTIF D'ECHANTILLON (ISO 2859-1) ⁽⁵⁴⁾.

Ce tableau permet de déterminer la lettre code d'effectif en fonction de l'effectif du lot et du niveau de contrôle. Les niveaux de contrôles sont croissants de S1 à III. Plus le niveau de contrôle est élevé, plus les contrôles sont renforcés. On choisira donc un niveau de contrôle élevé en validation, ce niveau pourra être revu en routine en fonction de la maîtrise du procédé et de l'historique qualité. Par exemple, pour un lot faisant 40 000 unités, avec un niveau de contrôle II, la lettre code sera la lettre « N ».

Cette lettre code servira ensuite à déterminer l'effectif d'échantillonnage ainsi que les bornes d'acceptation/rejet du lot en fonction du niveau de qualité acceptable (NQA). Pour ce faire, se référer au Tableau 2-A de la norme Iso 2859-1 « Plans d'échantillonnage simple en contrôle normal ». Ce tableau est présenté en Tableau 12.

Le NQA détermine la criticité du défaut. Les défauts peuvent être rédhibitoires, critiques, majeurs ou mineurs. La classification des défauts se fait en fonction de l'impact possible de celui-ci sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament. Les défauts rédhibitoires ont notamment un NQA de 0%, c'est-à-dire que l'apparition d'un seul de ces défauts entraîne un rejet complet du lot.

Table II-A—Single sampling plans for normal inspection (Master table)

(See 9.4 and 9.5)

| Sample size code letter | Sample size | Acceptance Quality Limits, AQLs, in Percent Nonconforming Items and Nonconformities per 100 Items (Normal Inspection) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0.010 | 0.015 | 0.025 | 0.040 | 0.065 | 0.10 | 0.15 | 0.25 | 0.40 | 0.65 | 1.0 | 1.5 | 2.5 | 4.0 | 6.5 | 10 | 15 | 25 | 40 | 65 | 100 | 150 | 250 | 400 | 650 | 1000 | | |
| | | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re |
| A | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| F | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G | 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| H | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| J | 80 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K | 125 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| M | 315 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 500 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P | 800 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Q | 1250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R | 2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

↓ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 percent inspection.
 ↑ = Use the first sampling plan above the arrow.
 Ac = Acceptance number.
 Re = Rejection number.

TABLEAU 12. PLANS D'ÉCHANTILLONNAGE SIMPLE EN CONTRÔLE NORMAL (ISO 2859-1) ⁽⁵⁴⁾.

La lettre code « N » définie précédemment pour un lot de 40 000 unités avec un niveau de contrôle II nous indique donc grâce à ce tableau un échantillon à contrôler de 500 unités. Avec un NQA de 0.10%, le nombre d'acceptation (Ac) est de 1, c'est-à-dire que si le nombre de défauts est inférieur ou égal à ce chiffre, le lot sera jugé conforme, et le nombre de rejets (Re) est de 2, c'est-à-dire que si le nombre de défauts est supérieur ou égal à ce chiffre, le lot sera jugé non conforme.

En plus des contrôles physiques du conditionnement, il est également indispensable de réaliser des contrôles physico-chimiques du médicament conditionné. Ainsi, l'uniformité de teneur du produit fini est un CQA. C'est elle qui garantit la concentration en actif conforme tout au long du conditionnement du lot. Classiquement, elle suit les monographies de la Pharmacopée Européenne 2.9.40 ou 2.9.6, ou la monographie <905> de l'USP, selon la forme galénique, les exigences du dossier d'enregistrement et la criticité de la phase de conditionnement.

En phase de validation, des critères beaucoup plus restrictifs peuvent être appliqués à l'uniformité de teneur, en suivant par exemple les recommandations de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) en termes de plan de prélèvement. Un exemple de plan de prélèvement peut être retrouvé figure 13.

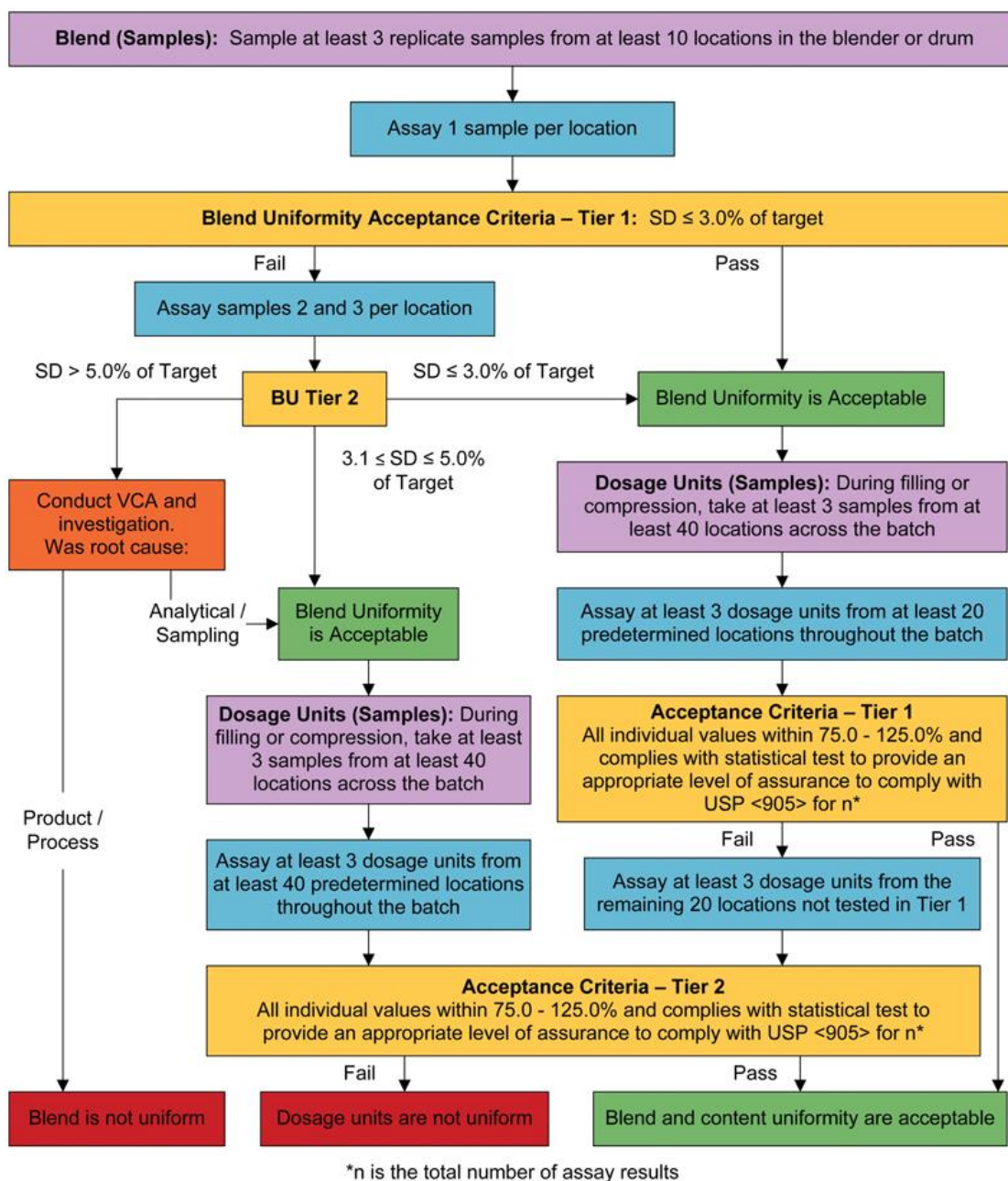


FIGURE 13. EXEMPLE DE PLAN PRELEVEMENT PROPOSE PAR L' ISPE ⁽⁵⁵⁾.

En plus de l'uniformité de teneur, seront réalisés les tests des spécifications à libération du produit fini afin de s'assurer de la conformité du produit.

4.4. Processus de validation

Une fois qu'ont été déterminés la stratégie de validation, les paramètres critiques à contrôler ainsi que la stratégie de contrôle et l'échantillonnage, le processus de validation peut commencer.

La validation doit être encadrée par un protocole. L'annexe 15 des BPF ⁽⁴⁴⁾ résume les éléments devant être décrits dans le protocole *a minima*. Cette liste inclut une description du procédé à valider, les fonctions et responsabilités, un résumé des CQA à examiner ainsi que des CPP et leurs limites, les autres caractéristiques et paramètres non critiques inclus dans la validation, les équipements et installations, les méthodes analytiques de contrôle, les IPC avec leurs critères d'acceptation, les tests de validations supplémentaires et leurs critères d'acceptation, le plan d'échantillonnage, et enfin les méthodes d'évaluations des résultats ainsi que le processus de libération des lots, le cas échéant. Cette liste n'est pas exhaustive.

Les lots sont ensuite fabriqués, conditionnés et contrôlés en suivant les données et instructions du protocole de validation. La performance du procédé à produire un produit conforme aux spécifications prédéterminées peut être mesurée grâce à la capacité du procédé. Le concept de capacité permet de définir si l'ensemble des résultats obtenus sur une caractéristique est inclus dans les tolérances spécifiées ⁽⁵⁶⁾.

La capacité et la performance du procédé sont évaluées en utilisant les indicateurs Cp, Cpk, Pp et Ppk. Les facteurs Cp et Pp sont des indicateurs de procédés simples qui vont vérifier que la dispersion globale du procédé se trouve bien dans l'intervalle de tolérance de celui-ci. Les facteurs Cpk et Ppk donneront en plus une indication sur le centrage et la distribution du procédé.

Les facteurs Cp et Cpk sont une évaluation du procédé plutôt sur le court terme alors que les facteurs Pp et Ppk sont une évaluation du procédé sur le long terme.

Un procédé de fabrication peut être modélisé par une loi normale. En statistique, la règle des 3σ indique que, pour une loi normale, 99.7% des valeurs, soit quasiment toutes les valeurs, se situent dans un intervalle à plus ou moins trois écart-types de la moyenne. On peut donc considérer que la dispersion globale d'un procédé est de 6 écart-types.

Les facteurs Cp et Pp sont calculés par le rapport de l'intervalle de tolérance sur la dispersion globale du procédé (pour une loi normale). Le facteur Cp se calcule donc ainsi :

$$Cp = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion procédé}} = \frac{LTS-LTI}{6\sigma}$$

Avec : LTS = Limite de Tolérance Supérieure
LTI = Limite de Tolérance Inférieure
 σ = écart-type

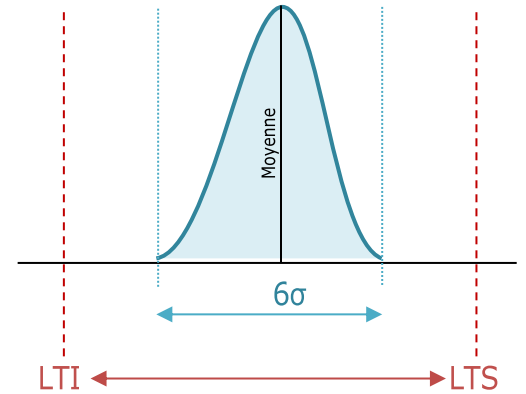


FIGURE 14. EXEMPLES DE DISPERSIONS D'UN PROCEDE.

Les facteurs Cpk et Ppk prennent en compte le centrage du procédé et leur calcul est donc fonction de la position de la moyenne en fonction des limites de tolérance. Le facteur Cpk se calcule donc ainsi :

$$Cpk = \frac{\text{Moyenne}-LTI \text{ ou } LTS-\text{Moyenne}}{3\sigma}$$

Avec : LTS = Limite de Tolérance Supérieure
LTI = Limite de Tolérance Inférieure
 σ = écart-type

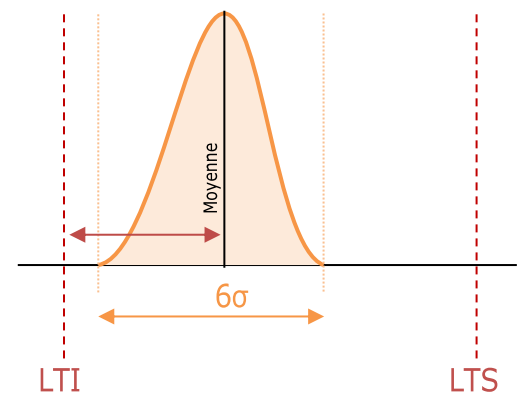


FIGURE 15. EXEMPLES DE DISPERSIONS D'UN PROCEDE.

Les facteurs Cp et Pp doivent être >1 pour garantir que la dispersion du procédé n'est pas supérieure à l'intervalle de tolérance. En outre, un procédé sera parfaitement centré si Pp = Ppk ou si Cp = Cpk, selon le référentiel d'analyse.

Enfin, on estimera un procédé « capable » si sa dispersion n'est pas étendue et si elle est centrée, comme indiqué sur la figure 16.

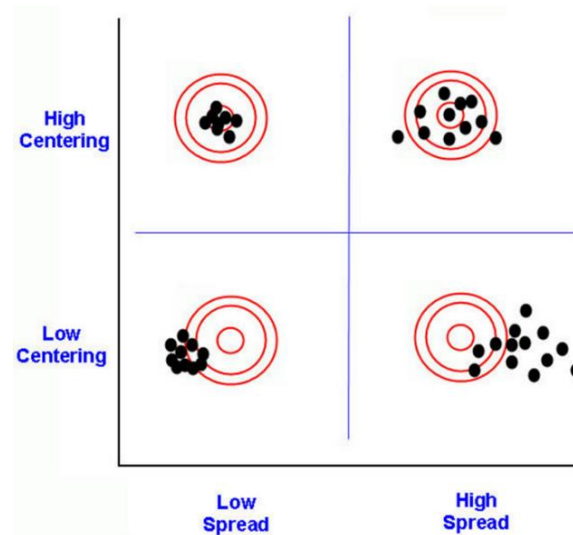


FIGURE 16. CAPABILITE D'UN PROCEDE EN FONCTION DU CENTRAGE ET DE L'ETENDUE DE SA DISPERSION

(57)

Le procédé sera donc capable si les facteurs Cp et Cpk ou Pp et Ppk sont supérieurs à 1.33. Les limites acceptées pour les facteurs de capacités sont présentées ci-dessous dans le tableau 13.

| Facteurs de capacité | Procédé capable ? |
|----------------------|-------------------|
| ≥ 1.67 | très capable |
| $1.33 \leq < 1.67$ | capable |
| $1 \leq < 1.33$ | juste capable |
| $0.67 \leq < 1$ | peu capable |
| < 0.67 | incapable |

TABEAU 13. RESULTATS DES FACTEURS DE CAPABILITE ET INTERPRETATION POUR LE PROCEDE.

Une fois la performance et la capacité du procédé évaluées, l'exercice de validation se termine par un rapport de validation qui permet de conclure sur la réussite de l'exercice ou la nécessité de reconduire des validations. Le rapport doit statuer sur tous les éléments décrits dans le protocole de validation. Un procédé validé se doit d'être maîtrisé, robuste, reproductible, performant et capable.

5. Dépôt réglementaire

Les nouvelles matières et fournisseurs sont agréés, les nouveaux équipements installés et qualifiés, les méthodes de contrôles transférées et les procédés de fabrication et conditionnement sont validés, il est donc temps de procéder au dépôt réglementaire des différentes variations.

La responsabilité du dossier réglementaire incombe au MAH, le dépôt des variations lui incombe donc également. L'idéal est quand même pour le sous-traitant de pouvoir relire les différentes sections du dossier réglementaire avant dépôt des variations afin de s'assurer de la conformité.

Selon le type de variations à déposer, la liste des pièces à fournir aux autorités de santé peut varier. Pour reprendre l'exemple du chapitre 3 de la Partie I de cette thèse :

| Type de changements | Documents à fournir |
|---|---|
| B.II.b.1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini | 1) Copie de l'autorisation de fabrication 2) Données de validations incluant numéro de lots, taille des lots et dates de fabrication des lots entrant dans l'étude ou présentation du schéma de validation incluant le protocole de validation |
| B.II.b.2. Changement dans les modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini | 3) Données d'analyses des lots de validation et comparaison avec site précédent de fabrication |
| B.II.b.3. Changement dans le procédé de fabrication du produit fini | 4) QP déclaration : déclaration de la personne qualifiée du site libérateur que la/les substances actives sont fabriquées conformément aux BPF 5) Formulaire de demande de modification 6) Version modifiée des sections concernées |

TABEAU 14. DOCUMENTATION NECESSAIRE AU DEPOT REGLEMENTAIRE.

6. La routine du produit

Une fois l'accord réglementaire obtenu auprès des autorités de santé. La production de routine peut commencer pour le médicament transféré.

Selon le niveau de risque, il est possible dans un premier temps de suivre les premiers lots produits avec des contrôles renforcés comme pour les lots de validation. Au fur et à mesure que le niveau de confiance augmente et que les procédés de fabrication et conditionnement sont bien pris en main et maîtrisés, le niveau de contrôle peut être redescendu et les contrôles additionnels supprimés.

Le produit en routine suit alors toutes les procédures et obligations du site et est maintenu par le système qualité en place pour toujours obtenir un produit avec la même qualité, efficacité et sécurité.

PARTIE III : La vie du produit post-transfert

Une fois le médicament transféré sur le site, celui-ci passe en production de routine et intègre donc toutes les obligations réglementaires annuelles, doit s'adapter aux évolutions de la réglementation et entre dans un cycle d'amélioration continue afin de le maintenir au fil du temps.

1. Obligations annuelles

1.1. Revues qualité produit

La revue qualité produit (*PQR – Product Quality Review*) est une obligation annuelle. Elle doit être réalisée chaque année pour chaque produit. Elle permet de vérifier la répétabilité des procédés de fabrication et de conditionnement ainsi que la pertinence des spécifications de matières premières et de produits finis. Cette revue permet donc de mettre en évidence les évolutions et d'identifier les améliorations à apporter au produit et au procédé.

Le contenu des PQR est précisé dans les BPF en 12 sections ⁽⁴⁷⁾.

1.1.1. Revue des matières premières et articles de conditionnement

Une de 12 sections de la PQR concerne la revue des matières premières et articles de conditionnement entrant dans la composition du produit en question, prenant en compte les éventuels nouveaux fabricants et/ou fournisseurs, ainsi que la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement pour toutes les substances actives (*supply chain traceability*).

La conclusion de cette revue confirme ou non le maintien de l'agrément fournisseur aux vues des données examinées. Ainsi, la PQR pour le produit fini ne contient que les faits marquants principaux observés sur la période de la revue pour les matières premières et les articles de conditionnement, ainsi que la conclusion des revues fournisseurs sur l'agrément.

1.1.2. Revue des IPC critiques et des résultats des contrôles Produits Finis

Une analyse de tendance est réalisée dans la PQR sur les IPC critiques ainsi que sur les résultats analytiques à libération.

Il est ainsi possible d'établir la capacité et la performance des processus sur toute la période étudiée par la revue qualité, en étudiant les résultats des IPC et les résultats des contrôles des produits finis (PF), comme la teneur en principe actif par exemple.

1.1.3. Revue des lots

La PQR doit également contenir une revue des lots. Il s'agit du bilan du nombre de lots produits pendant la période étudiée par la revue selon leur statut qualité : nombre de lots libérés, nombre de lots retraités, nombre de lots refusés.

Une explication est jointe pour les lots retraités et refusés en précisant les numéros de lot, la déviation correspondante et le statut de l'investigation menée ainsi que la cause de non-conformité si celle-ci a été identifiée.

1.1.4. Revue des déviations et des CAPA

Ensuite, doivent être recensées dans la PQR toutes les déviations ayant eu lieu sur la période étudiée par la revue. Les déviations sont classées en fonction de leur niveau de criticité : critique, majeur ou mineur.

Pour les déviations critiques et majeures, la revue décrit en détail l'investigation incluant l'identification de l'écart, son origine et son étendue, ainsi que l'impact qualité et les lots concernés. Pour les déviations mineures sont relevés les récurrences et les faits marquants si applicables.

Les CAPA sont les actions correctives et préventives mis en place à la suite d'une déviation. Une revue de l'efficacité et de la pertinence des CAPA mis en place sur la période de la revue impactant la fabrication du produit ou les équipements doit être incluse dans la PQR

1.1.5. Revue des changements

La cinquième section de la PQR décrite dans les BPF, est une revue des changements.

Y sont inclus tous les changements, associés à leur numéro de demande de changement ainsi que le statut de la demande :

- changements de matières premières et d'articles de conditionnement,
- changements sur les procédés de fabrication,
- changements sur les méthodes d'analyse.

Les changements avec impacts réglementaires sont séparés des changements sans impacts réglementaires.

1.1.6. Revue réglementaire

La PQR doit comporter une revue réglementaire sur l'AMM du produit en question.

Cette revue est un résumé de toutes les variations du dossier réglementaire soumise aux autorités ainsi que leur statut (approbation ou refus) sur la période de la revue. Sont également inclus les nouveaux enregistrements ainsi que le statut des engagements réglementaires auprès des autorités de santé en cours.

1.1.7. Revue des stabilités

Une revue du programme de suivi des stabilités doit également être incluse à la PQR, en précisant les lots inclus dans le programme, la taille du packaging, les conditions de stabilité et le stade de l'étude. Y est également jointe, une revue des tendances des résultats.

1.1.8. Revue des retours, réclamations et rappels

La PQR doit également inclure une revue du nombre de réclamations, retours et rappels de lot, tout en en précisant le nombre et la criticité. Pour une criticité majeure doivent être précisés la cause racine identifiée et le statut de l'investigation. Pour les réclamations, le nombre de réclamations considérées comme non justifiées est également précisé.

1.1.9. Revue des qualifications et validations

Doit également faire partie de la PQR, la revue de la qualification de tous les équipements utilisés pour la fabrication et le conditionnement du médicament sur la période concernée, ainsi que la revue de la qualification des utilités : systèmes de traitement d'air, distribution de l'eau, distribution de gaz, etc ...

En plus des revues de qualification d'équipements et utilités, doivent être incluses dans la PQR toutes les études de validation en fabrication, au conditionnement, mais aussi les validations ou transferts analytiques et les validations de nettoyage.

1.1.10. Revue des contrats de sous-traitance

Enfin, la PQR inclut une revue de tous les contrats de sous-traitance : analytique, de traitement des matières premières (ionisation, micronisation, ...) ou du produit fini, de stockage, etc ... La revue comprend également le contrat de sous-traitance entre le MAH et le sous-traitant fabricant le produit.

1.2. Etudes de stabilité

Parmi les obligations annuelles pour un produit fini, on retrouve les études de stabilité pour celui-ci.

Le guideline ICH Q1A ⁽⁵⁸⁾ décrit les exigences des mises en stabilité pour les nouveaux produits. Plusieurs types de stabilités existent en fonction de la température et de

l'hygrométrie des chambres de stabilités. On parlera de stabilités accélérées, dont le but est d'accélérer la dégradation ou les changements physiques du produit, de stabilités intermédiaires et de stabilités long terme qui ont des paramètres semblables aux conditions de stockage classiques du médicament en pharmacie ou chez le patient.

Selon la nécessité, les lots de validation peuvent être mis en stabilité sous les conditions ICH. La mise en stabilité des lots de validation et la soumission avec des résultats de stabilité n'est nécessaire qu'en cas, par exemple, de changement de procédé de fabrication, ou de matière, ou de conditionnement primaire.

Le tableau 15 décrit l'un des cas généraux pour les mises en stabilité de nouveaux produits.

| Study | Storage condition | Minimum time period covered by data at submission |
|----------------|--|---|
| Long term* | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 12 months |
| Intermediate** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6 months |
| Accelerated | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH | 6 months |

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

**If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

TABEAU 15. EXEMPLE DE CAS GENERAL DE MISE EN STABILITE D'UN NOUVEAU PRODUIT ⁽⁵⁸⁾.

Les schémas de mise en stabilité varient en fonction du produit et des conditions de conservations validées pour celui-ci.

Passés les lots de validation, la stabilité du produit nécessite d'être suivie en continu durant toute la vie du produit selon le Chapitre 6 de la Partie I du Guide des BPF ⁽⁴⁷⁾.

Un minimum d'un lot par an, de chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire, doit être inclus au programme de suivi des stabilités, sauf exception justifiée, si par exemple aucun lot n'a été fabriqué sur l'année. Une approche matricielle peut

également être utilisée pour les études de stabilité. Une telle approche nécessite une justification scientifique.

Les lots sont mis en études de stabilité sous conditions ICH de stabilités long terme soit dans des conditions de stockage à 25°C/60%RH ou à 30°C/65%RH.

Dans le cas de changement ou déviation notable du procédé de fabrication ou de conditionnement, d'autres lots doivent être ajoutés en plus au programme de suivi des stabilités.

Le programme de suivi des stabilités est encadré par un protocole et un rapport doit être rédigé à chaque échéance de stabilité et donc à chaque contrôle des échantillons. Le produit mis en stabilité se doit d'être conforme aux spécifications à péremption jusqu'à la fin de l'étude de stabilité.

Des résultats hors spécifications ou hors tendance de façon significative doivent être investigués et l'impact qualité, sécurité et efficacité doit être évalué, ce qui peut conduire jusqu'à des rappels de certains lots et même une réduction de la *shelf life*.

2. Adaptation aux nouvelles réglementations

La réglementation sur les médicaments et les produits de santé est en perpétuelle évolution, les sous-traitants doivent donc s'adapter à tout changement de réglementation afin d'être toujours en accord avec celle-ci. Les sujets présentés dans ce chapitre sont le résultat d'une évolution plus ou moins récente des réglementations, mais ont chacune entraîné de nombreuses adaptations dans les pratiques des sous-traitants.

2.1. Nitrosamines

Les nitrosamines sont une famille de composés chimiques azotés et oxydés. Les nitrosamines sont classées comme carcinogènes probables pour l'homme et ne sont donc tolérées qu'à de très faibles teneurs ⁽⁵⁹⁾.

En 2018, des teneurs en nitrosamines supérieures aux taux autorisés ont été détectées dans plusieurs API et médicaments antihypertenseurs (les sartans).

Les nitrosamines sont fabriquées le plus souvent de façon non intentionnelle et des équipements de pointes sont nécessaires à leur détection.

Suite au scandale des sartans, plusieurs actions ont été mise en œuvre comme la révision des monographies des sartans dans la Pharmacopée Européenne afin d'y introduire des limites de teneur en nitrosamines, l'élaboration d'un chapitre de la Pharmacopée Européenne traitant des techniques de contrôle pour les nitrosamines, la révision des CEP des substances actives concernées et des inspections sur leurs sites de fabrication.

Pour aller plus loin, en septembre 2019, l'EMA a demandé à tous les titulaires d'AMM de procéder, par précaution, à une analyse de risques nitrosamines pour leurs médicaments.

L'évaluation des risques nitrosamines se fait en 3 étapes ⁽⁶⁰⁾.

1/ Evaluation des risques : les MAH avaient jusqu'au 31 mars 2021 pour transmettre leur évaluation des risques nitrosamines pour les médicaments chimiques, et jusqu'au 1^{er} juillet 2021 pour les médicaments biologiques.

2/ Tests de confirmation : pour les médicaments dont les résultats de l'évaluation des risques nitrosamines étaient positifs, le MAH devait transmettre le plus rapidement possible à l'ANSM les résultats de tests de confirmation. Les résultats devaient être transmis au plus tard le 26 septembre 2022 pour les médicaments chimiques et le 1^{er} Juillet 2023 pour les médicaments biologiques.

3/ Modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché : si nécessaire les autorisations de mise sur le marché devront être modifiées.

Une liste de causes racines expliquant la présence de nitrosamines dans des médicaments ont été identifiés par l'EMA ⁽⁶¹⁾ :

- Principes actifs
- Excipients

- Eau utilisée pour fabrication et nettoyage
- Solvants, réactifs et catalyseurs utilisés en fabrication (NaNO_2 pour les sartans)
- Conditionnements primaires (réaction de nitrocellulose avec encre contenant une amine)
- ...

Les analyses de risques pour chaque médicament ont donc dû prendre en compte les API, les excipients, les articles de conditionnement primaires, l'intégralité de la chaîne de fabrication et de conditionnement du médicament, les procédures de nettoyage.

Les MAH devaient déclarer le niveau de risque auprès de l'ANSM, mais pour ceux dont les médicaments sont fabriqués chez les sous-traitants, les analyses de risques ont pu être réalisées par ces derniers, étant en possession de toutes les données.

2.2. Impuretés élémentaires

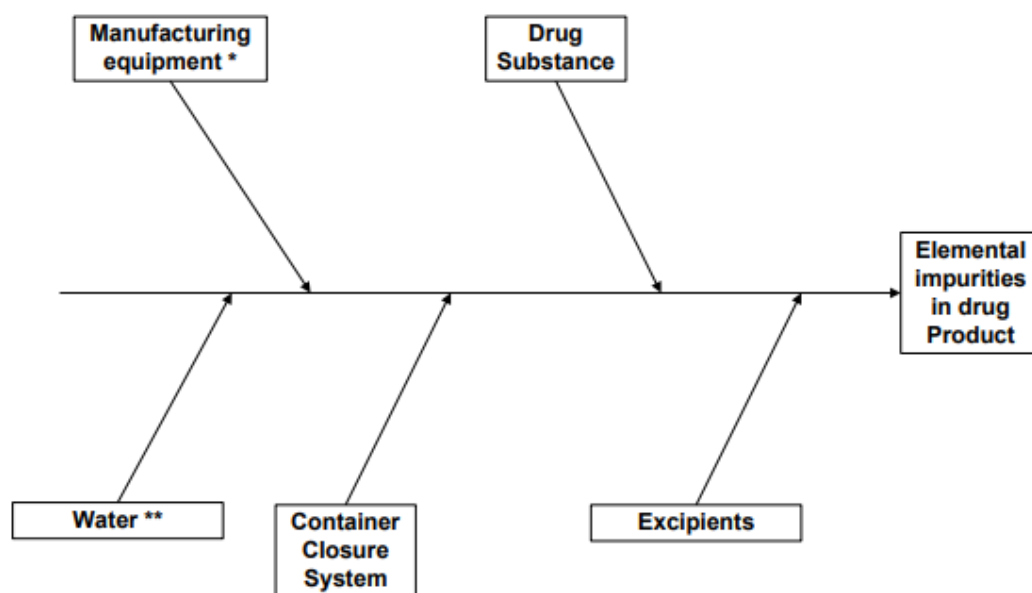
La ligne directrice ICHQ3D concernant les impuretés élémentaires a été adoptée pour la première fois en 2015 ⁽⁶²⁾. Le niveau des impuretés élémentaires ne présentant aucun bénéfice pour le patient, voir certains risques de toxicité en fonction de leur PDE (*Permitted Daily Exposure*) et de la voie d'administration, leurs niveaux doivent être contrôlés et retrouvés dans des limites acceptables.

Les impuretés élémentaires peuvent être classées de la façon suivante :

- **Classe 1** : contient les substances toxiques pour l'Homme que sont l'Arsenic, le Cadmium, le Mercure et le Plomb
- **Classe 2** : contient des substances toxiques pour l'Homme dépendant de la voie d'administration
 - ➔ **Classe 2A** : contient le Cobalt, le Nickel et le Vanadium qui ont une forte probabilité d'être retrouvés dans les médicaments
 - ➔ **Classe 2B** : contient l'Argent, l'Or, l'Iridium, l'Osmium, le Palladium, le Platine, le Rhodium, le Ruthénium, le Sélénium et le Thallium qui ont une faible probabilité d'être retrouvés dans les médicaments
- **Classe 3** : contient les éléments ayant une faible toxicité par voie orale, mais à prendre en compte en cas d'administration par inhalation ou parentérale : le Baryum, le Chrome, le Cuivre, le Lithium, le Molybdène, l'Antimoine, et l'Etain.

Une analyse de risque des médicaments doit être réalisée et déposée avec le dossier d'AMM. Dans le cas où le risque est avéré, des analyses des matières premières et/ou du produit fini peuvent être demandées périodiquement.

Les impuretés élémentaires peuvent avoir plusieurs sources identifiées dans la Figure



* The risk of inclusion of elemental impurities can be reduced through process understanding, equipment selection, equipment qualification and Good Manufacturing Practice (GMP) processes.

** The risk of inclusion of elemental impurities from water can be reduced by complying with compendial (e.g., European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, US Pharmacopeial Convention) water quality requirements, if purified water or water for injection is used in the manufacturing process(es).

17.

FIGURE 17. CONTRIBUTIONS POTENTIELLES AUX IMPURETES ELEMENTAIRES DANS LE PRODUIT FINI ⁽⁶²⁾.

Du fait de la nature des causes racines pouvant entraîner la présence d'impuretés élémentaires au-delà des taux acceptables dans les produits finis, l'analyse de risques se doit d'être actualisée pour tout changement d'équipement, d'API, d'excipient ou d'article de conditionnement. Le sous-traitant étant celui qui fabrique et conditionne se doit donc d'être en conformité à cette recommandation.

Le sous-traitant se doit ainsi d'être moteur dans ses propositions au titulaire d'AMM afin d'être toujours en accord avec la réglementation. Cela peut concerner des

propositions de changement de matières ou d'amélioration de procédés, pour un bon maintien et une bonne gestion du cycle de vie du médicament. C'est ce qu'on appelle en anglais, le *Life Cycle Management*.

3. Life cycle management

La gestion du cycle de vie du médicament (LCM – *Life Cycle Management*) est indispensable afin de travailler à réduire le temps d'accès au marché de celui-ci mais aussi de retarder son retrait du marché ⁽⁶³⁾.

L'objectif le plus intéressant pour un sous-traitant est le retardement de la phase de déclin et du retrait du marché d'un médicament qu'il fabrique, conditionne et contrôle.

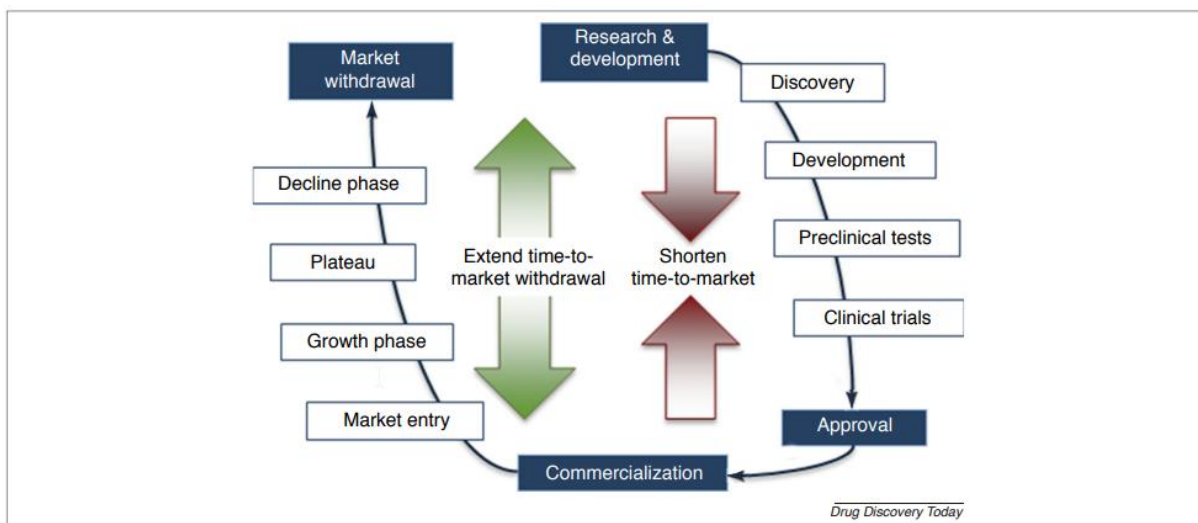


FIGURE 18. OBJECTIFS DE LA GESTION DU CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT ⁽⁶³⁾.

Quatre facteurs sont décisifs à la commercialisation du médicament ⁽⁶³⁾.

1. Une conception efficace des procédés
2. Une stratégie marketing bien planifiée
3. Un prix approprié
4. Une supply-chain opérationnelle

Un sous-traitant pourra travailler à l'amélioration et au maintien des points 1 et 4, la conception efficace des procédés et la supply-chain opérationnelle, pour tenter de retarder le plus possible la phase de décroissance et le retrait du marché du médicament.

Pour travailler à l'amélioration du point 4, la supply-chain opérationnelle, le sous-traitant peut proposer des sources multiples pour les matières premières, c'est ce qu'on appelle le « *double sourcing* ».

3.1. Double sourcing

Pour plus de sécurité d'un point de vue approvisionnement, il est important de prévoir des sources (*double sourcing*) pour les matières premières et articles de conditionnement des médicaments. Des études comparatives pour le grade des matières et des articles sont indispensables afin de garantir la qualité du produit fini.

Le contexte sanitaire et géopolitique actuel accroît encore plus la nécessité de *double sourcing*. Nous faisons face à l'heure actuelle à des pénuries de principes actifs comme le paracétamol, d'excipients comme le maltitol liquide ou encore d'articles de conditionnement avec les pénuries d'aluminium et de cartons. Un *double sourcing* permet donc de diminuer le risque de créer des ruptures.

Les *doubles sourcing* peuvent être prévus dans le cadre des validations lors du transfert du produit chez le sous-traitant ou peuvent être prévus *a posteriori*. Un *double sourcing* pour les API et les articles de conditionnement primaires nécessite un exercice de validation et un dépôt de variation auprès des autorités de santé avec un lancement d'une étude de stabilité. Il est important de vérifier que la nouvelle source permet d'obtenir un médicament équivalent. Concernant les changements d'excipients (hors colorants et arômes qui sont enregistrés) et d'articles de conditionnement secondaire ou tertiaire, aucun dépôt réglementaire n'est nécessaire, mais des validations pour confirmer le procédé sont nécessaires.

3.2. Amélioration des procédés

Les procédés de fabrication, de conditionnement mais aussi de contrôles doivent être suivis tout au long du cycle de vie du médicament. La validation des procédés ne doit notamment pas être vue comme un événement unique, mais doit être maintenue. De plus, tout au long de la vie du médicament, les sous-traitants et les MAH doivent saisir

les opportunités sur les approches innovantes qui pourraient améliorer la qualité des produits. La ligne directrice ICH Q10 ⁽⁶⁴⁾ précise d'ailleurs : « Les objectifs des activités de fabrication comprennent la réalisation du produit, l'établissement et le maintien d'un état de contrôle et la facilitation de l'amélioration continue. Le système de qualité pharmaceutique doit garantir que la qualité souhaitée du produit est régulièrement atteinte, que la performance du processus est adéquate, que l'ensemble des contrôles est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées, et que le corps de connaissances est continuellement élargi. »

Chez un sous-traitant, l'amélioration des procédés est essentielle. En effet, l'amélioration du procédé peut conduire à un procédé plus robuste, plus efficace et plus rapide, diminuant ainsi les coûts de production, les temps d'occupation des installations, ainsi que les potentiels coûts de non-qualité.

CONCLUSION

Le transfert d'un médicament chez un sous-traitant français est donc un processus plein d'enjeux.

Parmi les enjeux importants, on retrouve les enjeux financiers. Ces enjeux prennent place dans le processus de cotation qui permet d'obtenir de nouveaux produits, ainsi que dans la stratégie de transfert pour essayer de présenter les projets de transfert les plus efficaces d'un point de vue de planification et de coût. Les enjeux financiers sont également présents dans le choix de tous les fournisseurs, que ce soit de matières premières ou d'articles de conditionnement, pour une source ou même pour la mise en place de plusieurs sources afin de sécuriser les approvisionnements.

Ensuite, le médicament n'étant pas un produit anodin et étant très encadré par les différentes autorités de santé, l'enjeu réglementaire est également crucial pour le transfert d'un nouveau produit. Même si le dossier d'AMM appartient au client et non au sous-traitant, celui-ci peut utiliser son expérience pour l'accompagner et permettre de choisir la meilleure stratégie réglementaire. Une fois le transfert terminé et la produit en routine, le support réglementaire reste primordial pour le maintien du produit.

Enfin, les enjeux majeurs pour le transfert d'un nouveau produit sont les enjeux de qualité. En effet, afin de pouvoir fabriquer en routine un médicament respectant les exigences de qualité, sécurité et efficacité, le transfert et la mise en production de celui-ci doivent être fait dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et des différentes lignes de conduites énoncées par les ICH.

Malgré ces différents enjeux, la sous-traitance pharmaceutique en France est une industrie prospère avec une croissance plus rapide que celle des *Big Pharma*. Cette sous-traitance pharmaceutique paraît également être une excellente solution pour combattre la délocalisation de la production des médicaments dans les pays émergents et promouvoir le *Made In France*.

Bibliographie

1. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance [Internet]. Sect. Article 1. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000889241/>
2. Jarvis L. Astrazeneca leaves manufacturing. Chem Eng News Arch. 30 juill 2007;85(31):40-1.
3. Sarkis M, Bernardi A, Shah N, Papathanasiou MM. Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. Processes. mars 2021;9(3):457.
4. Chiffre d'affaires mondial du marché pharmaceutique 2016-2021 [Internet]. Statista. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/564968/marche-pharmaceutique-chiffre-d-affaires-mondial/>
5. Research and Markets. Global Healthcare CMO Market: Analysis By Type (Pharmaceutical and Medical Device), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, ROW), Size and Trends with Impact of COVID-19 and Forecast up to 2027 [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5403345/global-healthcare-cmo-market-analysis-by-type>
6. L'industrie pharmaceutique en France : emploi et localisation [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/l-industrie-pharmaceutique-en-france-emploi-et-localisation>
7. 23 CDMO au service des acteurs de la filière santé [Internet]. CDMO France. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://cdmo-france.com/>
8. Fassbender M. Less is more: Significant CDMO consolidation expected as pharma looks to work with fewer suppliers [Internet]. outsourcing-pharma.com. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/10/22/Top-5-CDMOs-hold-15-of-the-market-as-industry-consolidation-is-expected-to-continue>
9. Recipharm AB publishes report for the fourth quarter and full year 2020 [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.recipharm.com/sites/recipharm-corp/files/pr/202101278341-2.pdf>
10. Lonza Delivers Strong 2021 performance with 20% CER Sales Growth [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lonza.com/news/-w->
11. Catalent, Inc. Reports Fourth Quarter Fiscal 2021 Results [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://investor.catalent.com/financial-news/news-details/2021/Catalent-Inc.-Reports-Fourth-Quarter-Fiscal-2021-Results/default.aspx>

12. Siegfried. Siegfried Online report 2021 [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <http://report.siegfried.ch/report>
13. Garcia Holguin M. Top Global CDMOs 2022 [Internet]. PharmaBoardroom. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmaboardroom.com/articles/top-global-cdmos-2022/>
14. Elekidis AP, Georgiadis MC. Optimal contract selection for contract manufacturing organizations in the secondary pharmaceutical industry. *Comput Chem Eng*. 1 sept 2022;165:107957.
15. Hourcade JC. Les économies d'échelle. *Communications*. 1985;42(1):103-19.
16. European CDMOs capability mapping - Small Molecules and Biologics [Internet]. Pharma Excipients. 2020 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/news/european-cmo-capability-mapping/>
17. Bilan économique des entreprises du médicament 2021 [Internet]. leem.fr. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928480553e6564bd>
18. L'argot de bureau : le « benchmark » a fait du plagiat un outil de stratégie d'entreprise. *Le Monde.fr* [Internet]. 14 déc 2020 [cité 1 oct 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/emploi/article/2020/12/14/l-argot-de-bureau-le-benchmark-a-fait-du-plagiat-un-outil-de-strategie-d-entreprise_6063260_1698637.html
19. Gueutin CA. Gestion à bloc : 30 fiches de cours et exercices corrigés pour s'initier à la gestion Ed. 2 [Internet]. Ellipses; 2022 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.buadistant.univ-angers.fr/catalog/book/docid/88923967>
20. Clermont T. EBITDA : définition, calcul et utilité [Internet]. Compta-Facile. 2016 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.compta-facile.com/ebitda-definition-calcul-utilite/>
21. Section 5 : Autorisation de mise sur le marché (Articles R5121-21 à R5121-62) - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISC TA000006190665/#LEGISCTA000006190665
22. M4 : The Common Technical Document [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
23. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
24. AMM : cas général pour les demandes de modifications d'AMM nationales - ANSM [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/amm-cas-general-pour-les-demandes-de-modifications-damm-nationales>

25. Communication de la Commission — Lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d’une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires [Internet]. 2010/C 17/01 p. 44. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:017:0001:0044:FR:PDF>
26. Annex 15 of EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf
27. Guide du Corpus des connaissances en management de projet (Guide PMBOK®) - Sixième édition [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.pmi.org/-/media/pmi/documents/public/pdf/pmbok-standards/pmbok-guide-6th-errata.pdf?v=e171dce1-359b-4441-8f31-26c3e18b71bf&sc_lang_temp=fr-FR
28. Chapitre VIII : Matières premières à usage pharmaceutique. (Articles L5138-1 à L5138-6) - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171382/#LEGISCTA000006171382
29. Partie II du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
30. Karvinen H. What you need to know about active substance registration strategy [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/active-substance-registration-strategy-5-minutes-heta-karvinen>
31. Eudra GMP - Public Layout [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>
32. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 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 - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024315056>
33. Importation of active substances - Listing of third countries [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/falsified-medicines/importation-active-substances-listing-third-countries_en
34. Joint IPEC/PQG GMP Guide for Pharmaceutical Excipients [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
35. European Pharmacopeia, 10th edition, EDQM, Council of Europe, 2021 : monograph Ph.Eur. 2.6.38 on Particle Size Distribution estimation by analytical sieving

36. European Pharmacopeia, 10th edition, EDQM, Council of Europe, 2021 : monograph Ph.Eur. 2.9.31 on Particle Size Analysis by laser diffraction
37. European Pharmacopeia, 10th edition, EDQM, Council of Europe, 2021 : monograph Ph.Eur. 2.6.16 on Flowability
38. European Pharmacopeia, 10th edition, EDQM, Council of Europe, 2021 : monograph Ph.Eur. 2.9.34 on Bulk Density and Tapped Density of powders
39. ICH Q3A (R2) on Impurities in new Drug Substances [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur:
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>
40. USP–NF 2022, Issue 1, U.S Food and Drug Administration. Acetaminophen Monograph [Internet]. Disponible sur:
https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M150_04_01.html
41. European Pharmacopeia, 10th edition, EDQM, Council of Europe, 2021 : monograph Ph.Eur. 0049 on Paracetamol
42. ISO 9000:2015 [Internet]. ISO. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/54/45481.html>
43. Guide des des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
44. Annexe 15 du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
45. ICH Q6A on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur:
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>
46. Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques [Internet]. Journal officiel n° L 147 du 09/06/1975 p. 0001 - 0012; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 4 p. 0086 ; édition spéciale grecque: chapitre 13 tome 3 p. 0054 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 4 p. 0086 ; édition spéciale espagnole: chapitre 13 tome 4 p. 0080 ; édition spéciale portugaise: chapitre 13 tome 4 p. 0080 ; OPOCE; [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31975L0318>
47. Partie I du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>

48. Germa M. (2015). Validation de la robustesse d'une méthode analytique par plan d'expériences. Qualité et sécurité au laboratoire. *Techniques de l'Ingénieur*. Fiche pratique 1413, pp. 1-4.
49. Germa M. (2015). La validation de méthodes analytiques. Qualité et sécurité au laboratoire. *Techniques de l'Ingénieur*. Fiche pratique 1409, pp. 1-3.
50. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. EMACHMPCVMPQWPBWP702782012-Rev1Corr1. :15.
51. ICH Q8 (R2) on pharmaceutical development [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur:
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>
52. Maguire J, Peng D. How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters. FDA/PQRI 2nd Conference North Bethesda, October 6, 2015 in Maryland
53. Stangler DT on behalf of the European Generic medicines Association. What to control? CQAs and CPPs. BWP Workshop on Setting Specifications. 9 Sept 2011 in London
54. ISO 2859-1:1999 [Internet]. ISO. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/00/11/1141.html>
55. James Bergum, Brown WE, Clark J, Parks TP, Garcia TP, Prescott J, et al. Comparison of Two Relevant Statistical Approaches to Assess Content Uniformity [Internet]. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2015/comparison-two-relevant-statistical-approaches-assess>
56. Desnoyer F, Vincent R. (2004). Mémento sur la notion de capabilité. Conception et Production. *Techniques de l'Ingénieur*. AG1775 V1, pp. 1-11.
57. Hessing T. Process Capability & Performance (Pp, Ppk, Cp, Cpk) [Internet]. Six Sigma Study Guide. 2014 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur:
<https://sixsigmastudyguide.com/process-capability-pp-ppk-cp-cpk/>
58. ICH Q1A (R2) on Stability Testing of new Drug Substances and Products [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur:
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
59. Contamination par des nitrosamines - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - Liferay DXP [Internet]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur:
<https://www.edqm.eu/en/>
60. Actualité - Procédure pour la transmission à l'ANSM des résultats de l'évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques et les médicaments biologiques - ANSM [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible

sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/procedure-pour-la-transmission-a-lansm-des-resultats-de-levaluation-du-risque-de-presence-dimpuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-et-les-medicaments-biologiques>

61. EMEA assessment report on Nitrosamines [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf
62. ICH Q3D (R2) on elemental impurities [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
63. Hering S, Loretz B, Friedli T, Lehr CM, Stieneker F. Can lifecycle management safeguard innovation in the pharmaceutical industry? *Drug Discov Today*. déc 2018;23(12):1962-73.
64. ICH Q10 on pharmaceutical quality system [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 12 |
| INTRODUCTION..... | 15 |
| PARTIE I. OBTENTION DE NOUVEAUX PRODUITS ET ORGANISATION DE LEUR TRANSFERT CHEZ UN SOUS-TRAITANT | 17 |
| 1. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique..... | 17 |
| 1.1. Définition de la sous-traitance..... | 17 |
| 1.2. Essor de la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique | 18 |
| 1.3. Paysage de la sous-traitance en France, en Europe et dans le monde | 19 |
| 1.4. Les avantages de la sous-traitance | 21 |
| 1.5. Stratégies de sous-traitance | 24 |
| 2. Le processus de cotation | 27 |
| 2.1. RFQ – « <i>Request for quotation</i> »..... | 27 |
| 2.2. Le prix d'un produit | 29 |
| 2.3. La rentabilité d'un produit | 30 |
| 2.4. Mesure alternative de la rentabilité | 32 |
| 3. Impact de la réglementation sur la stratégie de transfert..... | 33 |
| 3.1. L'AMM : autorisation de mise sur le marché | 33 |
| 3.2. L'obtention de l'AMM..... | 35 |
| 3.3. Les variations du dossier d'AMM | 36 |
| 3.4. Les variations découlant d'un transfert de médicament | 36 |
| 3.5. Exemple de variations pour un transfert | 37 |
| 4. Détermination de la stratégie de transfert..... | 38 |
| 4.1. Les documents et outils disponibles | 38 |
| 4.1.1. La gestion des changements | 39 |
| 4.1.2. La Charte Projet..... | 39 |
| 4.1.3. L'analyse de risques | 40 |
| 4.1.4. L'analyse d'écarts réglementaires | 41 |
| 4.2. La stratégie de transfert..... | 41 |
| 4.2.1. Détermination de la stratégie de transfert..... | 41 |
| 4.2.2. Exemples de stratégie de transfert | 42 |
| a) Exemple de stratégie de transfert en deux temps | 42 |
| b) Exemple de stratégie de transfert avec introduction d'une nouvelle ligne de conditionnement | 43 |

PARTIE II : LE TRANSFERT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT.....44

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Introduction de nouvelles matières | 44 |
| 1.1. | Cahier des charges fabricant | 45 |
| 1.2. | Sélection du fournisseur | 46 |
| 1.2.1. | Besoins QUALITES..... | 46 |
| a) | Besoins qualité des API..... | 46 |
| b) | Besoin qualité des excipients | 48 |
| 1.2.2. | Besoins TECHNIQUES | 49 |
| a) | Caractéristiques physiques..... | 49 |
| b) | Caractéristiques chimiques..... | 51 |
| 1.2.3. | Besoins FINANCIERS | 52 |
| 1.3. | Agrément et qualification du fournisseur..... | 53 |
| 1.4. | Gestion des matières sur site | 56 |
| | | |
| 2. | Adaptation du parc équipement..... | 57 |
| 2.1. | Qualifications de nouveaux équipements | 57 |
| 2.1.1. | Le Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) et Qualification de conception (QC) | 58 |
| 2.1.2. | Test d'Acceptation en Usine (TAU) et Test d'Acceptation sur Site (TAS) | 58 |
| 2.1.3. | Qualification d'Installation (QI)..... | 58 |
| 2.1.4. | Qualification Opérationnelle (QO) | 59 |
| 2.1.5. | Qualification de Performance (QP) | 59 |
| 2.1.6. | Requalification | 60 |
| | | |
| 3. | Transfert et validation des méthodes analytiques..... | 60 |
| 3.1. | Spécifications et méthodes enregistrées | 60 |
| 3.2. | Validation de méthodes | 62 |
| 3.3. | Transfert de méthode | 64 |
| | | |
| 4. | Validation du procédé de fabrication et de conditionnement..... | 65 |
| 4.1. | Stratégie de validation | 66 |
| 4.2. | Détermination des paramètres critiques | 67 |
| 4.3. | Stratégie de contrôle | 69 |
| 4.3.1. | Echantillonnage et contrôles en cours de fabrication | 70 |
| 4.3.2. | Echantillonnage et contrôles en cours de conditionnement | 71 |
| 4.4. | Processus de validation | 74 |
| | | |
| 5. | Dépôt réglementaire | 78 |
| | | |
| 6. | La routine du produit..... | 79 |

| | |
|--|------------|
| PARTIE III : LA VIE DU PRODUIT POST-TRANSFERT | 80 |
| 1. Obligations annuelles | 80 |
| 1.1. Revues qualité produit | 80 |
| 1.1.1. Revue des matières premières et articles de conditionnement | 80 |
| 1.1.2. Revue des IPC critiques et des résultats des contrôles Produits Finis | 81 |
| 1.1.3. Revue des lots | 81 |
| 1.1.4. Revue des déviations et des CAPA | 81 |
| 1.1.5. Revue des changements..... | 82 |
| 1.1.6. Revue réglementaire..... | 82 |
| 1.1.7. Revue des stabilités | 82 |
| 1.1.8. Revue des retours, réclamations et rappels | 83 |
| 1.1.9. Revue des qualifications et validations..... | 83 |
| 1.1.10. Revue des contrats de sous-traitance | 83 |
| 1.2. Etudes de stabilité..... | 83 |
| 2. Adaptation aux nouvelles réglementations | 85 |
| 2.1. Nitrosamines | 85 |
| 2.2. Impuretés élémentaires | 87 |
| 3. Life cycle management..... | 89 |
| 3.1. Double sourcing | 90 |
| 3.2. Amélioration des procédés..... | 90 |
| CONCLUSION..... | 92 |
| BIBLIOGRAPHIE | 93 |
| TABLE DES MATIERES | 99 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS..... | 102 |
| TABLE DES TABLEAUX..... | 103 |
| ANNEXES | 104 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| FIGURE 1. LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL ⁽⁴⁾ | 19 |
| FIGURE 2. CAPACITÉS TECHNOLOGIQUES DE FORMES PHARMACEUTIQUES DES CDMO ⁽¹⁶⁾ | 25 |
| FIGURE 3. CYCLE DE VIE ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT ⁽¹⁷⁾ | 26 |
| FIGURE 4. LE TRIANGLE DU COMMON TECHNICAL DOSSIER ⁽²²⁾ | 34 |
| FIGURE 5. ÉTAPES POUR VALIDATION D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR. | 45 |
| FIGURE 6. POSSIBILITÉS D'ENREGISTREMENT D'UN API ⁽³⁰⁾ | 47 |
| FIGURE 7. EXEMPLE DE DISTRIBUTION GRANULOMÉTRIQUE DE DIFFÉRENTS GRADES D'UNE MÊME MATIÈRE ACTIVE. | 50 |
| FIGURE 8. ÉVOLUTION DE LA MASSE VOLUMIQUE PAR TASSEMENT DE DIFFÉRENTS GRADES D'UNE MÊME MATIÈRE. | 51 |
| FIGURE 9. NIVEAUX D'INFORMATION POUR AGREMENT FOURNISSEUR. | 54 |
| FIGURE 10. ÉTAPES DE QUALIFICATION D'UN ÉQUIPEMENT ⁽⁴⁴⁾ | 58 |
| FIGURE 11. LIEN ENTRE CMA, CPP ET CQA ⁽⁵²⁾ | 68 |
| FIGURE 12. PARAMÈTRES POUR UN RISQUE CONTRÔLE ⁽⁵³⁾ | 69 |
| FIGURE 13. EXEMPLE DE PLAN PRÉLEVEMENT PROPOSÉ PAR L'ISPE ⁽⁵⁵⁾ | 74 |
| FIGURE 14. EXEMPLES DE DISPERSIONS D'UN PROCÉDÉ. | 76 |
| FIGURE 15. EXEMPLES DE DISPERSIONS D'UN PROCÉDÉ. | 76 |
| FIGURE 16. CAPABILITÉ D'UN PROCÉDÉ EN FONCTION DU CENTRAGE ET DE L'ÉTENDUE DE SA DISPERSION ⁽⁵⁷⁾ | 77 |
| FIGURE 17. CONTRIBUTIONS POTENTIELLES AUX IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES DANS LE PRODUIT FINI ⁽⁶²⁾ | 88 |
| FIGURE 18. OBJECTIFS DE LA GESTION DU CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT ⁽⁶³⁾ | 89 |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| TABLEAU 1. MEMBRES DE L'ASSOCIATION CMDO FRANCE CLASSES PAR CHIFFRE D'AFFAIRES ⁽⁷⁾ | 20 |
| TABLEAU 2. CINQ MAJEURS CDMO SELON LEUR CHIFFRE D'AFFAIRES ⁽⁹⁻¹²⁾ | 21 |
| TABLEAU 3. RESUME DES DEUX TYPES DE MEDICAMENTS ⁽¹⁴⁾ | 27 |
| TABLEAU 4. EXEMPLE DE VARIATIONS POUR LE TRANSFERT D'UN PRODUIT ⁽²⁵⁾ | 38 |
| TABLEAU 5. EXEMPLE D'ÉVALUATION DES RISQUES SUR UNE ETAPE D'ENSACHAGE. | 40 |
| TABLEAU 6. CRITERES DE VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE ⁽⁴⁹⁾ | 64 |
| TABLEAU 7. SCHEMA DE VALIDATION SANS APPROCHE MATRICIELLE. | 67 |
| TABLEAU 8. SCHEMA DE VALIDATION AVEC APPROCHE MATRICIELLE. | 67 |
| TABLEAU 9. EXEMPLES DE LIEN ENTRE CPP ET CQA. | 69 |
| TABLEAU 10. EXEMPLE SIMPLIFIE DE STRATEGIE DE CONTROLE. | 70 |
| TABLEAU 11. LETTRES CODES D'EFFECTIF D'ÉCHANTILLON (ISO 2859-1) ⁽⁵⁴⁾ | 71 |
| TABLEAU 13. RESULTATS DES FACTEURS DE CAPABILITE ET INTERPRETATION POUR LE PROCEDE. .. | 77 |
| TABLEAU 14. DOCUMENTATION NECESSAIRE AU DEPOT REGLEMENTAIRE. | 78 |

Annexes

ANNEXE 1. Détail de l'exemple de variations réglementaires pour un transfert ⁽²⁵⁾.

| B.II.b.1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| a) Site de conditionnement secondaire | 1, 2 | 1, 3, 8 | IA _{IN} |
| b) Site de conditionnement primaire | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 8, 9 | IA _{IN} |
| c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques | | | II |
| d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit | | | II |
| e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |
| f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles fabriqués selon une méthode aseptique, à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques | | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 | IB |

Conditions

1. Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'EEE ou d'un pays ayant signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).
3. Le produit en question n'est pas un produit stérile.
4. Le cas échéant, par exemple pour les suspensions et les émulsions, il existe un système de validation ou la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.

Documents à fournir

1. Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit concerné, c'est-à-dire:

Pour un site de fabrication situé dans l'EEE: copie de l'actuelle autorisation de fabrication. Il suffira de se référer à la base de données EudraGMP lorsque la version publique sera opérationnelle.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF): un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays n'a pas signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuelle de ce type: un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'EEE. Il suffira de se référer à la base de données EudraGMP lorsque la version publique sera opérationnelle.

2. Le cas échéant, les numéros de lot, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
3. Le formulaire de demande de modification doit indiquer clairement le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande (partie IA).
4. Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption, le cas échéant.
5. Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur au moins les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles (accompagnées de l'action proposée) sur demande ou déclarées si elles se situent en dehors du champ des spécifications.
6. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute, données de validation appropriées, y compris l'imagerie microscopique de la répartition par taille et de la morphologie des particules.
7.
 - i) Si le nouveau site de fabrication utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le site responsable de la libération des lots que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières, adoptées par l'Union.
 - ii) En outre, si le nouveau site de fabrication est situé dans l'EEE et utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le nouveau site de fabrication que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières, adoptées par l'Union.
8. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
9. Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.

| B.II.b.2. Changement dans les modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots/les essais | 2, 3, 4 | 1, 2, 5 | IA |
| b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots | | | |
| 1. Sans contrôle des lots/essais | 1, 2 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 2. Avec contrôle des lots/essais | 1, 2, 3, 4 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 3. Avec contrôle des lots/essais pour un médicament biologique/immunologique et l'une des méthodes d'essai appliquées dans ce site est une méthode biologique, immunologique ou immuno-chimique | | | II |

Conditions

1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être situé dans l'EEE.
2. Le site est dûment autorisé.
3. Le produit n'est pas un médicament biologique/immunologique.
4. Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.

Documents à fournir

1. Pour un site situé dans l'EEE: joindre une copie de la (ou des) autorisation(s) de fabrication ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays a signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuel (ARM) sur les BPF: un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée. Lorsqu'il n'existe pas d'accord de ce type, un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par une autorité compétente de l'UE/EEE.
2. Le formulaire de demande de modification doit indiquer clairement le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande (partie IA).
3. Uniquement pour la procédure centralisée: coordonnées de la nouvelle personne de contact dans l'EEE pour les défauts dans le produit et les rappels, le cas échéant.
4. Une déclaration par la personne qualifiée responsable de la certification des lots précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans l'AMM agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions — voir remarque sous la modification n° B.II.b.1.
5. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.

| B.II.b.3. Changement dans le procédé de fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| a) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une forme de dosage solide par voie orale ou de solutions à libération immédiate par voie orale | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 3, 4, 6, 7, 8 | IA |
| b) Changement important dans le procédé de fabrication, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament | | | II |
| c) Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité | | | II |
| d) Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale | | | II |
| e) Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active | | | II |
| f) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable | | 1, 2, 4, 6, 7, 8 | IB |

Conditions

1. Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.
2. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un médicament à base de plantes.
3. Le principe de fabrication incluant les différentes étapes de fabrication reste le même (p. ex. le traitement des substances intermédiaires) et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé.
4. Le procédé actuellement enregistré doit être vérifié par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement (élargissement ou suppression de limites) n'est requis à la suite de ces contrôles.
5. Les spécifications du produit fini ou des substances intermédiaires restent inchangées.
6. Le nouveau procédé doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.
7. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé, si besoin est.

| B.II.b.4. Changement de la taille du lot (y compris des gammes de taille de lot) du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | 1, 4 | IA |
| b) Jusqu'à dix fois inférieure | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 4 | IA |
| c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique ou immunologique | | | II |
| d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes | | | II |
| e) Plus de dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot destiné à une libération immédiate | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (p. ex. duplication d'une ligne) | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |

Conditions

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du médicament.
2. Le changement concerne les formes pharmaceutiques standard à libération immédiate par voie orale ou les formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
3. Le changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (p. ex. de l'utilisation d'équipements de taille différente).
4. Il existe un système de validation ou la validation de la fabrication a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots dans la nouvelle taille de lot proposée conformément aux lignes directrices applicables.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
6. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité.
7. La taille de lot actuelle n'a pas été approuvée au moyen d'une modification de type IA.

Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Pour les médicaments semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute: validation appropriée du changement, y compris l'imagerie microscopique des particules en vue de vérifier les changements visibles dans la morphologie. Données comparatives sur la répartition par taille selon une méthode appropriée.
3. Pour les formes de dosage solides: données sur le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots du procédé précédent; les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de l'action proposée) si elles se situent en dehors du champ des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désintégration peuvent éventuellement suffire.
4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude sur la bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité concernées (médicaments à usage humain ou vétérinaire).
5. En cas de changement dans le procédé de stérilisation, les données de validation doivent être communiquées.
6. Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption.
7. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé ainsi que le procédé proposé. Les données sur les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM si elles se situent en dehors du champ des spécifications (accompagnées de l'action proposée).
8. Déclaration que les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et que les paramètres de stabilité ont été évalués dans au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production, que le demandeur dispose, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et que le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins un lot de production, fabriqué selon la taille actuelle ainsi que la taille proposée. Les données sur les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM si elles se situent en dehors du champ des spécifications (accompagnées de l'action proposée).
3. Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption.
4. Le cas échéant, les numéros de lot, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
5. Les résultats de la validation doivent être présentés.
6. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité concernés sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois et garantie que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation. Pour les médicaments biologiques/immunologiques: une déclaration qu'une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.

| B.II.e.4. Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| a) Médicaments non stériles | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini | | | II |
| c) Médicaments stériles | | 1, 2, 3, 4 | IB |

Conditions

1. Il n'y a pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
3. En cas de modification de l'espace libre (*head space*) ou du ratio surface/volume, les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité concernés ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques); le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). La garantie est donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, s'il y a lieu), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériel de fermeture, ainsi que des informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture (voir avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres).
3. Des études de revalidation ont été effectuées dans le cas de produits stériles stérilisés en fin de procédé. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués le cas échéant.
4. En cas de modification de l'espace libre (*head space*) ou du ratio surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lot concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait — au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la soumission pour une notification de type IB — des données minimales requises sur la stabilité, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

Le transfert et l'industrialisation d'un médicament chez un sous-traitant français

RÉSUMÉ

Les grands laboratoires pharmaceutiques font de plus en plus appel à la sous-traitance pharmaceutique pour la production de leurs médicaments afin de pouvoir se recentrer sur une nouvelle stratégie plus patient-centrée. Pour pouvoir organiser cette production, les produits ont besoin d'être transférés chez les sous-traitants. Le paysage de la sous-traitance en France et dans le monde est en pleine expansion mais reste un milieu très compétitif. La sous-traitance apporte beaucoup d'avantages aux grands laboratoires pharmaceutiques qui bénéficient alors d'une force de production supplémentaire, à prix réduit et avec un grand savoir et savoir-faire sur les formes pharmaceutiques sur lesquelles ils se spécialisent. Afin de pouvoir sélectionner le meilleur sous-traitant pour la fabrication d'un produit, le processus de cotation qui permet de déterminer à quel prix le sous-traitant est capable de produire le médicament. La stratégie de transfert doit être réfléchie en prenant en compte le grand impact de la réglementation sur celle-ci. Le transfert commence par l'introduction de nouvelles matières, en respectant les exigences qualité, techniques et financières. Il est possible de nécessiter une adaptation du parc équipement qui sera alors qualifié. Les méthodes de contrôles analytiques seront transférées et les procédés de fabrication et de conditionnement validés. Les validations finalisées, le dépôt réglementaire est obligatoire pour enregistrer le site. Une fois en routine, le produit devra être maintenu en respectant les différentes obligations annuelles, en s'adaptant aux nouvelles réglementations et en mettant en place une bonne gestion de son cycle de vie.

Mots-clés : transfert ; industrialisation ; sous-traitance ; validation ; procédé ; qualification

Transfer and industrialization of a drug product at a french CMO

ABSTRACT

Big pharma companies are increasingly using CDMO for the production of their drug product in order to refocus on a new, more patient-centric strategy. To organize this production, drug products need to be transferred to CDMO. The subcontracting landscape in France and in the world is rapidly expanding but remains a very competitive environment. Subcontracting brings many advantages to large pharmaceutical companies who benefit from an additional production force, at reduced prices and with a great knowledge and know-how on the pharmaceutical forms on which they specialize. In order to select the best CDMO for the manufacturing of a product, the quotation process allows to determine at what price the subcontractor is able to produce the drug. The transfer strategy must be thought through taking into account the great impact of regulation on it. The transfer starts with the introduction of new raw materials, taking into account the quality, technical and financial requirements. It is possible to require an adaptation of the equipment which will then need to be qualified. The analytical control methods will be transferred and the manufacturing and packaging processes validated. Once the validations are finalized, the regulatory submission is mandatory to register the site. Once in routine, the product will have to be maintained by respecting the various annual obligations, by adapting to new regulations and by implementing a good lifecycle management.

Keywords : transfer ; industrialization ; subcontracting ; CDMO ; validation ; process ; qualification