

# RELATION INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET FOURNISSEURS DES MATIÈRES PREMIÈRES : VERS UN PROCESSUS D'AGRÉMENT ET D'AUDIT.

**Pr Yahya CHERRAH**, professeur de Pharmacologie  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

les problématiques de qualité des PA sont posées par

- le développement du phénomène de la **mondialisation** laquelle va croissante tant pour les principes actifs que pour les excipients

- et d'autre part, les conséquences et les incidences sur la santé publique engendrés par ces défauts de qualité.

La pression sur **les prix et les coûts** a entraîné une délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques.

Si le marché est **global**, la chaîne de production des matières premières est **fragmentée** et les centres de décision et de contrôle sont de plus en plus découplés des nouveaux lieux de production.

Le bilan risques/opportunités de ces tendances est devenu défavorable au point de menacer la santé publique.

La mondialisation n'est pas un modèle à remettre en cause. Elle demeurera un vecteur de progrès sur le long terme mais l'ampleur du phénomène pose Problème:

- Les changements ont été plus rapides que la capacité à faire face à ces changements.
- Dans le précédent modèle, le marché des matières actives était très captif. Les sites de fabrication des matières actives étaient majoritairement proches des sites de fabrication des médicaments et étaient la propriété des mêmes opérateurs.

Croissance du marché libre et déclin du marché captif s'explique par le fait que:

- l'évolution du coût d'une molécule innovante a été considérable entre la fin des années 70 et les années 2000
- il existe une pression sur les finances publiques donc sur le financement des systèmes de santé

Ces deux évolutions expliquent la pression sur les coûts de fabrication qui invite à la délocalisation des sites de production.

Par ailleurs, avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets , les **génériques** représentent une part croissante du marché pharmaceutique et renforcent cette pression sur les coûts.

Tout invite ainsi à la délocalisation des lieux de production des matières actives à usage pharmaceutique, à la recherche du moindre coût.

Ainsi, alors que le marché pharmaceutique mondial se concentre à 80 % au niveau des pays occidentaux, les substances actives pharmaceutiques sont, quant à elles, produites essentiellement en Chine et en Inde



Cet éclatement de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique induit deux risques majeurs :

- d'une part, **risque de pénurie** : la sécurité de la fourniture de principes actifs n'est plus assurée, notamment ne prend pas en compte les risques géopolitiques ni les risques naturels (50 sites de chimie pharmaceutique sont à l'arrêt suite au Tsunami au Japon), **la Chine concentre 40 à 50 pour cent de la production des principes actifs génériques** .

- d'autre part, **risque de sécurité sur la qualité des produits, possiblement non assurée** : à titre d'exemples

- sur le seul second semestre 2010, le Conseil de l'Europe (DEQM) a suspendu 14 certificats de conformité (CEP) à la Pharmacopée européenne et en a retiré 5 : 75 pour cent d'entre eux correspondaient à des sites localisés en Inde ou en Chine,

- seulement une centaine de sites a été inspectée par la FDA pour plus d'un millier de sites de fabrication de principes actifs situés en Chine et en Inde,

- les sites européens sont inspectés en moyenne 5 fois plus que les sites chinois ou indiens

**Qu'en est il des inspections des autorités marocaines???**

D'où vient notre salut???

.....

De l'adoption de la pharmacopée Européenne au Maroc

Ces dernières années, la demande croissante en génériques et en médicaments bio-similaires a eu pour conséquence **d'augmenter considérablement le nombre de sources**. La DEQM joue **un rôle essentiel** en s'attachant à mettre à jour les monographies de la Pharmacopée européenne,

- pour prendre en compte toutes les méthodes de synthèse existantes.

- Les informations recueillies sur les différentes voies de synthèse utilisées et sur les profils d'impuretés observés permettent à la Ph. Eur. **de constamment améliorer** et adapter la qualité de ses normes à la réalité des produits se trouvant sur le marché européen et mondial .

La certification de conformité à la Pharmacopée européenne, de par sa portée mondiale, est reconnue dans toute l'Europe et dans de nombreux autres pays (Canada, en Afrique du Sud, Australie ... **et aussi au Maroc** )

A noter cependant que le fabricant pharmaceutique reste **le seul responsable** de la qualité des substances utilisées dans son médicament. Il est tenu **d'auditer et de qualifier ses fournisseurs.**

On constate que la ligne directrice **ICH Q7** décrivant les exigences de BPF pour les principes actifs est aujourd'hui en application dans la plupart des pays développés (UE, USA, Australie, Japon, Canada ...). C'est aussi le référentiel pour l'OMS et le PIC/S.

En revanche les acteurs clés, sur les territoires desquels se situe une majorité des sites de fabrication tel **que l'Inde et la Chine, possèdent leurs propres BPF et outils de contrôle** ; plusieurs marchés de pays en développement ont des exigences spécifiques.

Je conclurai en disant que

- la Ph Eur joue **un rôle crucial** pour assurer un contrôle adéquat des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique.

-Les exigences de la Ph.Eu,ICH,OMS relatives à la démonstration de conformité aux normes assurent la qualité des produits commercialisés, **mais doivent s'appuyer sur des audits / inspections / essais conduits physiquement.**

-Les fabricants de produits finis doivent améliorer leur capacité **à sélectionner des fournisseurs** d'ingrédients pharmaceutiques conformes aux BPF. Ils doivent les auditer et les suivre en conséquence.



# QUALITÉ DES MATIÈRES PREMIÈRES ET CONTRÔLE DES FOURNISSEURS AU MAROC

- avons-nous assez de contrôles en place. Faut-il les renforcer et comment?
- disposons-nous d'un dispositif d'alerte efficace lors de l'identification d'un problème de qualité pour réagir le plus possible en amont.
- disposons-nous de référentiels suffisants que ce soit au niveau des monographies des pharmacopées ou en matière de bonnes pratiques de fabrication, spécialement pour la fabrication des principes actifs, des excipients et pour la fabrication des matériaux de conditionnement primaire
- Les différentes guidelines sont-elles assez harmonisées sur ces aspects et quel est notre choix ?

Nous sommes placés face à deux types de problèmes: le problème de la qualité des matières actives, avec certains **fournisseurs qui travaillent mal** mais qui sont de bonne volonté et le problème de **la fabrication frauduleuse**.

-Pour gérer le premier problème, nous pouvons progressivement améliorer, grâce **aux audits**, et en promouvant leur mutualisation, la qualité de matières actives livrées par ces fabricants.

-En revanche, nous avons peu de prise sur le deuxième problème et les industriels du médicament ne pourront le résoudre seuls car nous sommes face à des organisations criminelles.

**Il faut aussi remettre chacun devant ses responsabilités:**

- Par choix économique, l'industrie pharmaceutique va s'approvisionner dans des pays où les productions **sont moins chères**, pays où le niveau de bonnes pratiques de fabrication n'est pas en rapport avec les normes ICH. Nous assistons ainsi régulièrement à une répétition d'incidents qui aboutissent à des pénuries ou des risques de pénurie. Et alors, comme le principe actif est indispensable pour la santé publique, **les industriels se défont sur les Autorités compétentes pour que ce soit elles qui soient obligées de décider à leur place d'accepter une moindre qualité pour éviter une pénurie**

- Cette situation est anormale. Les Autorités auront de plus en plus des actions « musclées » vis-à-vis des titulaires d'AMM. **Ce sont les titulaires d'AMM qui doivent maîtriser leurs fournisseurs. C'est leur responsabilité qui est engagée.** On ne peut pas continuer à assister à ce déplacement des responsabilités.

Comment agréer un fabricant de  
matière première ?

## Les Pré-requis Pharmaceutiques pour un agrément

- L'éthique pharmaceutique exige qu'un médicament ait une activité prouvée, une sécurité d'emploi sous contrôle et soit fabriqué suivant les règles afférentes à la rigueur pharmaceutique.
- Les caractéristiques chimique, microbiologique et physique vont être les **POINTS CLEF** dans toute démarche d'agrément d'un PA et/ou d'un excipient sans oublier bien sûr l'aptitude du fournisseur à réussir une inspection type BPF.

Les BPF européennes des médicaments requièrent que les achats de matières premières soient effectués auprès **de fournisseurs agréés**. Elles précisent également qu'une démarche analogue soit appliquée pour l'achat des articles de conditionnement, primaires ou imprimés. L'évolution récente de la réglementation européenne impose désormais aux fabricants de produits pharmaceutiques de déclarer que **les substances actives utilisées sont conformes aux exigences des BPF en vigueur**.

La révision en 2015 du chapitre 5 des BPF européennes exige de s'assurer que les producteurs de substances actives et d'excipients critiques respectent les BPF et ce quel que soit leur situation géographique, et donc de les auditer. De même, l'intégration de l'ICH Q10 à la partie III des BPF vont renforcer l'obligation de contrôle des fournisseurs.

Ces nouvelles dispositions nécessitent que les industriels de la pharmacie optimisent la relation client / fournisseur de matières premières à usage pharmaceutique selon un processus clair et scientifiquement fondé sur **une analyse de risques.**



Ce processus d'agrément va dans le sens de l'amélioration de la maîtrise des produits achetés grâce à un renforcement des systèmes d'assurance de la qualité. Il devra s'appuyer sur une démarche cohérente, documentée et maîtrisée, destinée à apporter la garantie de la qualité et de l'origine de la matière première **à la source.**

## Agrément d'un Fournisseur

- Aspects ASSURANCE QUALITE
- Aspects REGLEMENTAIRES
- Aspects Scientifiques et Techniques

## Aspects Assurance Qualité

Le Fournisseur de MP doit apporter la preuve :

- De sa qualification au regard des réglementations i.e  
Etablissement Pharmaceutique pour la fourniture  
de MP
- De l'existence d'une organisation formalisée par un  
système qualité garantissant la qualité des  
fournitures

## Aspects Assurance Qualité (fin)

Le Fournisseur de MP doit apporter la preuve :

- D'avoir subi avec succès des audits de qualité de la part d'Autorités de Santé.
- Le fournisseur doit également accepter de procurer des échantillons de qualité représentative afin que le client puisse effectuer une évaluation technique.

## Aspects Réglementaires

Pour une MP appartenant à la Ph. Eur., le fabricant choisi doit posséder une **CERTIFICATION** délivrée par la Ph.Eur.

Le certificat de conformité garantit que la qualité chimique voire micro-biologique est couverte par la monographie en vigueur de la Ph.Eur.

Il fournit également des éléments spécifiques : solvants résiduels, catalyseurs...

## Aspects Réglementaires

Si la monographie Ph.Eur. n'est pas suffisante, le document fournit des méthodes additionnelles (avec leur validation) pour évaluer les impuretés non couvertes par la monographie (cf liste de transparence).

En principe, les éléments de stabilité sont donnés et une date de re-contrôle indiquée pour des conditions de conservation précisées.

## Aspects Réglementaires (fin)

Si la MP ne figure pas à la Ph.Eur., il faut dans ce cas sélectionner un Fournisseur possédant un DMF .

Informations fournies dans la partie ouverte:

- Monographie (impuretés, solvants résiduels, catalyseurs..)
- Éléments de validation analytique
- Données de stabilité
- Evaluation *in situ* à partir d'échantillons

## Aspects scientifiques et techniques

- De façon générale nous recommandons, que la MP soit ou non Ph.Eur., de réaliser **une bibliographie intensive** avant de démarrer un projet afin d'être apte a choisir de façon scientifiquement circonstanciée **UN FOURNISSEUR** de MP (active en particulier).
- Données chimiques, structurales, analytiques, pharmacocinétiques, toxicologiques, de sécurité (inflammabilité, explosivité, etc...)



## Résumé des Caractéristiques chimiques à vérifier !

- Produit (PA, excipient) appartenant ou n'appartenant pas à la Ph.Eur. :
  - Preuves de structure moléculaire et cristalline
  - Profil d'impuretés apparentées et de dégradation
  - Solvants et catalyseurs résiduels
  - Éléments de validation analytique
  - Obtention de substances de référence
  - Teneur
  - Stabilité
  - Le cas échéant, les aspects microbiologiques

sont les points fondamentaux à vérifier dans le cadre du processus d'agrément d'un fournisseur de PA et d'excipients.

## Résumé des caractéristiques physiques à vérifier

Les monographies de la Ph.Eur. ne prennent pas en compte, sauf exception, les caractéristiques des MP :

- Polymorphisme
- Distribution granulométrique
- Surface spécifique
- Faciès (habitus) des particules pulvérulentes
- Etats d'agglomération etc...

Tous ces éléments sont critiques d'un point de vue pharmaceutique

## Résumé des caractéristiques physiques à vérifier (fin)

Toutes ces caractéristiques physiques, si elles ne sont pas maîtrisées, peuvent suivant les cas avoir des conséquences défavorables sur :

- La stabilité,
- L'aptitude à la fabrication du médicament
- La cinétique de dissolution du PA hors de la forme galénique et donc, a priori, sur la biodisponibilité (toxicité, activité clinique)

## Pour terminer.....

- Sur un exemple de conséquences de la qualité chimique et de la qualité physique d'une MP sur la Qualité d'un médicament :
  - concerne la préconisation d'une identification spécifique de la forme polymorphe du Ritonavir dans la monographie Ph.Eu. révisée

## Caractéristiques Physiques:un exemple de conséquence

Ritonavir (Norvir®/Abbott) anti-retro-viral sous forme de gélules, retiré du marché en 1997 :

- Nouvelle forme cristalline plus stable nettement moins soluble
- Test de dissolution hors normes
- Conséquence sur la bio-disponibilité
- Retour sur le marché/cristallisation maîtrisée de la forme initiale métastable

## Caractéristiques physiques:un exemple de conséquence

— Fin 2005 : projet de monographie (Pharmeuropa) sans identification spécifique de la forme cristalline pertinente

— Projet discuté dans le cadre de la commission de la Ph.Fr.

— Demande explicite faite à la Ph.Eur. d'introduire un test physique pertinent (DRXP, IRFT, Raman FT, DSC...)

## En Guise de Conclusion sur l'agrément fournisseur

— L'agrément d'un fournisseur de MP est une partie importante de l'assurance de qualité pharmaceutique.

— L'exposé a montré que tout agrément sérieux d'un fournisseur de MP passe par la mise en place de procédures internes décrivant les aspects contractuels, assurance qualité, audits, réglementaires (certification, DMF).

**CECI EST INDISPENSABLE !!!**

## En Guise de Conclusion sur l'agrément fournisseur

— Mais cela ne dispense pas d'une **solide connaissance scientifique/technique de la MP** pour laquelle le laboratoire pharmaceutique cherche à qualifier un fournisseur.

— Il est indispensable que le laboratoire s'astreigne à une vérification *in situ* **à partir d'échantillons** de la qualité revendiquée par le fournisseur.



Pour revenir sur la question des contrôles à réaliser. Même si les industriels procèdent séparément à plusieurs audits des fournisseurs des PA chaque année et en dépit de ce travail important, certains fournisseurs ne sont jamais audités ni même inspectés.

- D'ou **intérêt collectivement** à développer une collecte des informations permettant de réaliser un « mapping » (cartographie) des fournisseurs en y associant des indices de fiabilité quant à la qualité des produits fabriqués.
- Intérêt aussi à **partager les résultats d'audits**, et à définir les **campagnes d'audits en fonction d'une analyse de risque**