

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 19

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Sybille de LA MOTTE née le 05/07/1997 à Chambray les Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 MAI 2023

**« Les excipients au sein d'un groupe pharmaceutique international :
Gestion coordonnée des audits entre différents sites de production
au moyen de l'analyse de risque »**

JURY

Présidente : Pr Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours

Membres :

Dr Jackie VERGOTE, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie de Tours

Dr François LAFFONT, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité Industrie - Les Laboratoires Servier, Suresnes

Dr Mathilde CHRISTOPHE, Pharmacien, Affaires Règlementaires Internationales – Guerbet, Villepinte

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 02/05/2023

L'étudiant :

Sybille de La Motte

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

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

Je tiens tout d'abord à remercier la Présidente de mon jury de Thèse, Madame le Professeur Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, pour avoir accepté de présider cette thèse et qui m'a laissé une entière liberté pour la rédiger, pour la supervision de ce projet et pour la qualité de son enseignement.

Je souhaite aussi remercier Madame le Docteur Jackie VERGOTE, Directrice de Thèse, pour tout son temps consacré à la rédaction de cette thèse et pour ses conseils avisés. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes plus respectueux remerciements.

Un grand merci à Monsieur le Docteur François LAFFONT, pour m'avoir suggéré ce sujet de thèse dans la continuité de mon stage et de mon mémoire de Master 2, pour la qualité de son encadrement, sa pédagogie, pour le savoir qu'il m'a transmis, pour le temps qu'il m'a consacré en m'accompagnant et à ses nombreux conseils tout au long de ces années.

Merci aussi à Madame le Docteur Mathilde CHRISTOPHE, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse. Amie depuis le début de nos années d'étude, merci pour son implication, son support et ses conseils au quotidien.

A tous les collaborateurs que j'ai eu la chance de rencontrer en entreprise, à travers mes différents stages et mon alternance.

A tous mes amis, et notamment ceux de la Faculté de Pharmacie de Tours et Master 2 de Chatenay-Malabry qui ont rendu plus agréable mes études de Pharmacie, à ceux qui m'ont toujours soutenue et accompagnée depuis le tout début.

Et enfin à vous, mes parents qui m'ont permis d'étudier dans les meilleures conditions et à toute ma famille qui m'a toujours entourée et soutenue.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières.....	6
Liste des figures	8
Liste des tableaux.....	8
Liste des annexes	8
Liste des abréviations.....	9
Glossaire.....	10
Introduction.....	13
1. Les excipients dans l'industrie pharmaceutique et leur réglementation	14
1.1 Généralités et rôle des excipients.....	15
1.1.1 Catégorisation des excipients	17
1.1.2 Propriétés idéales de l'excipient.....	18
1.1.3 Le marché mondial des excipients en pleine expansion	19
1.1.4 Les excipients à effets notoires	21
1.2 Les lignes directrices du 19 mars 2015.....	22
1.2.1 Détermination des BPF appropriées selon le type d'excipient et l'utilisation prévue	23
1.2.2 Détermination du profil de risque du fabricant de l'excipient	25
1.2.3 Confirmation de l'application des BPF appropriées	25
1.3 De la matière première au médicament : l'acheminement des excipients	26
1.3.1 Supply chain : fabricant et fournisseur.....	26
1.4 L'audit : un outil du système de management de la qualité.....	28
1.4.1 Les différents types d'audit.....	29
1.4.2 Le déroulement d'un audit	29
1.4.3 L'audit : quel intérêt ?.....	32
1.4.4 L'éventail des référentiels applicables	32
1.4.5 Les différents organismes de certification	36
1.5 Conclusion	37

2.	Comprendre et maitriser les principes de la gestion du risque	38
2.1	Introduction à l'approche de gestion du risque qualité (ICH Q9)	38
2.1.1	Processus général de gestion du risque qualité	39
2.1.2	Méthodologie de gestion du risque	40
2.1.3	Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation	41
2.2	Les méthodes et outils de gestion du risque	42
2.2.1	Analyse préliminaire des risques (APR)	43
2.2.2	Risk Ranking and Filtering (RRF)	43
2.2.3	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)	44
2.2.4	Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)	44
2.2.5	HAZard OPerability analysis (HAZOP)	45
2.2.6	L'arbre de défaillance (FTA)	45
2.3	Conclusion	46
3.	Mise en application dans un environnement industriel	47
3.1	Méthodologie de mise en œuvre	48
3.1.1	Revue de la base de données des fabricants d'excipients	48
3.1.2	Mise à jour de l'analyse de risque pour le plan d'audit	50
3.1.3	Mise en place d'un système d'évaluation des audits documentaires et des audits sur site ..	61
3.2	Exemple d'élaboration d'un plan d'audit annuel selon le processus défini	64
3.2.1	Coordination et gestion des audits des excipients par le Groupe	64
3.2.2	Suivi du programme audit : retour d'expérience	65
3.3	Conclusion	66
	Conclusion	67
	Bibliographie	68
	Annexes	71

Liste des figures

Figure 1 : Formulation d'un médicament	14
Figure 2 : Marché pharmaceutique des excipients	19
Figure 3 : Aperçu du marché des excipients et de son évolution entre 2023 et 2028	21
Figure 4 : Déroulement d'un audit	30
Figure 5 : Procédé de gestion du risque qualité	39
Figure 6 : Définition d'un risque	41
Figure 7 : Aperçu de l'approche de gestion des risques	51
Figure 8 : Découpage du niveau de risque lié au score du couple	59
Figure 9 : Matrice d'évaluation et contrôle du risque « excipient/fabricant »	59
Figure 10 : Extraction de l'analyse de risque des fabricants d'excipients	60
Figure 11 : Niveau de risque associé au résultat de l'évaluation de l'audit	63
Figure 12 : Exemple de suivi d'avancement du programme d'audit 2021/2022 au mois d'août 2022	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : Origine et catégorisation des excipients	18
Tableau 2 : Les différents outils de gestion du risque	46

Liste des annexes

Annexe 1 : Cartographie de données de l'analyse de risque	71
Annexe 2: Processus d'audit excipients du Groupe	72
Annexe 3 : Questionnaire d'audit pour les fabricants d'excipients pharmaceutiques	73
Annexe 4 : Formulaire d'évaluation d'audit	77

Liste des abréviations

AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy
CA	Chiffre d’Affaires
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
CSP	Code de la Santé Publique
DMF	Drug Master File
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPEC	International Pharmaceutical Excipients
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
ISO	International Organization for Standardization
JO	Journal Officiel
MPUP	Matière Première à Usage Pharmaceutique
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
P.A	Principe Actif
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PQG	Pharmaceutical Quality Group
QRM	Quality Risk Management
S.A	Substance Active
SMF	Site Master File
SMQ	Système de Management de la Qualité
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy
UE	Union Européenne
WHO	World Health Organization

Glossaire

EdraLex : Recueil des règles et réglementation régissant les médicaments dans l'Union Européenne.

Évaluation des risques : Processus systématique d'organisation des informations pour appuyer une décision en matière de risque à faire dans le cadre d'un processus de gestion des risques. Elle consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers.

EXCIPACT : Certification indépendante par une tierce partie des fabricants, fournisseurs et distributeurs d'excipients pharmaceutiques à l'échelle internationale prouvant la conformité des activités avec les normes de certification des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des Bonnes pratiques de distribution (BPD).

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

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

Fournisseur d'excipients : Acteur intermédiaire de la chaîne d'approvisionnement pouvant effectuer plusieurs opérations sur l'excipient, allant de l'activité d'achat / revente jusqu'à une activité de reconditionnement de l'excipient. Le fournisseur d'un excipient peut être le fabricant.

Gestion des risques : Application systématique des politiques, procédures, et pratiques aux tâches d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques.

ICH (International Council for Harmonisation) : Structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Identification des risques : L'utilisation systématique d'informations pour identifier les sources potentielles de préjudice (dangers) se référant à la question du risque ou à la description du problème.

ISO (International Organization for Standardization) 9001 : La dernière version date de 2015, elle définit les critères et les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité.

Médicament : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (Article L. 5111-1 du CSP).

Substance Active : « Toute substance ou tout mélange de substances destinées 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 » (Article L. 5138-2 du CSP).

« Il n'est d'industrie durable que celle qui vend de la bonne qualité »

Auguste Detoef

(Propos de O. L. Barenton, confiseur, Paris, 1937)

Introduction

La qualité est définie par la norme ISO 9000 comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou explicites » (1).

Dans l'industrie pharmaceutique, l'assurance qualité peut se définir comme « l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » (2).

La qualité est une préoccupation majeure des industries pharmaceutiques afin de fournir aux patients un médicament efficace, sûr et conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi qu'aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les laboratoires pharmaceutiques travaillent avec de multiples partenaires pour le développement, la fabrication et la commercialisation de ses médicaments, dont de nombreux fabricants d'excipients.

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

Puis, après avoir rappelé les étapes essentielles du cycle de vie du médicament, l'environnement réglementaire dans lequel s'inscrivent les BPF des excipients sera abordé.

Enfin, un exemple de déploiement d'un outil de gestion coordonnée des audits entre différents sites de fabrication, basé sur une approche « risk based » au sein d'un groupe pharmaceutique international sera exposée.

1. Les excipients dans l'industrie pharmaceutique et leur réglementation

Un médicament tel que décrit dans le Code de la Santé publique est une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (Article L. 5111-1 du CSP) (3).

Dans la formulation d'un médicament, on retrouve a minima :

- Une espèce chimique, généralement présente en faible proportion, ayant des propriétés thérapeutiques : le Principe Actif (P.A) ou la Substance Active (S.A).
- D'autres substances présentes en proportion plus importante et jouant, entre autres, le rôle d'agents de consistance ou « diluants » pour obtenir la forme galénique souhaitée (sirop, comprimé, comprimé effervescent, gélule, solution injectable, suspension buvable, granules, spray, suppositoire, pommade, ...) : les excipients (figure1).

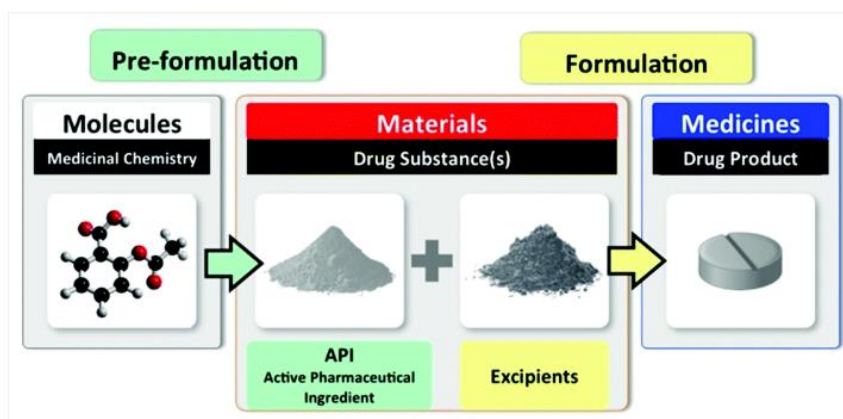


Figure 1 : Formulation d'un médicament

Il est essentiel, pour aborder le sujet de ce travail, de définir ce qu'est un excipient.

1.1 Généralités et rôle des excipients

La Pharmacopée européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que la ou les substances actives, présent dans un médicament ou utilisé dans la fabrication du produit. La fonction prévue d'un excipient est d'agir en tant que support ou en tant que composant du support de la ou des substances actives et ainsi, de contribuer aux attributs du produit tels que sa stabilité, son profil biopharmaceutique, son apparence, son acceptabilité par le patient et la facilité avec laquelle le produit peut être fabriqué. Habituellement, plus d'un excipient est utilisé dans la formulation d'un médicament » (4).

Les excipients peuvent être inclus pour conférer une amélioration thérapeutique à la substance active dans la forme posologique finale, par exemple :

- Pour faciliter l'absorption du médicament,
- Pour gonfler les formulations solides qui contiennent des ingrédients actifs puissants en petite quantité (charges et diluants),
- Pour assurer une stabilité à long terme (conservateurs),
- Pour optimiser la compression des comprimés ou la fluidité de la poudre pendant le processus de fabrication.

Les excipients peuvent avoir de nombreuses autres fonctionnalités telles que :

- ❖ Diluants : Excipients inertes utilisés pour la dilution d'une substance active de manière à obtenir une masse ou un volume compatible avec la forme galénique envisagée (lactose, amidon),
- ❖ Liants : Utilisés afin de lier les particules entre elles afin que, à la suite de la compression, l'agglomérat reste intact (carraghénanes, gélatine, cellulose, méthylcellulose),
- ❖ Solvants : Substances généralement liquides capable de dissoudre un composé en rompant les liaisons plus ou moins fortes existant entre les molécules de ce dernier et en s'intercalant entre elles (alcool éthylique, glycérine officinale, PEG),
- ❖ Agents de viscosité : Ce sont des composés de molécules de longues chaînes de polymères qui adhèrent à la périphérie des molécules d'eau et adsorbent une partie de cette eau (cellulose, silice colloïdale),
- ❖ Agents de pelliculage : Permet, par le dépôt d'une fine couche de polymère, d'améliorer l'aspect des produits, de les différencier les uns des autres (kaolin),

- ❖ Epaississants : Améliorent la stabilité d'une émulsion en épaississant la phase aqueuse (alginates, cellulose),
- ❖ Désintégrant : Excipients ayant pour fonctionnalité de provoquer la désagrégation d'une forme pharmaceutique solide et d'assurer ainsi la libération de la substance active (amidon, carboxyméthylcellulose, bicarbonate de sodium combiné à de l'acide citrique),
- ❖ Colorants : Additifs entrant dans la composition des médicaments en vue de réduire les risques de confusion (aluminium, caroténoïde, rouge cochenille A, charbon végétal),
- ❖ Lubrifiants :
 - Rôle glissant : Améliore l'écoulement du grain, donc du remplissage de la chambre de compression qui conditionne l'uniformité de masse.
 - Rôle antiadhérent : Réduit l'adhésion du grain aux poinçons et à la matrice.
 - Rôle antifriction : Diminue les frictions entre particules (talc, amidons, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol (PEG) de haute masse moléculaires),
- ❖ Édulcorants : substance ou mélange de substances d'origine naturelle ou synthétique, simple ou complexe, destiné à être introduits dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur (saccharose, glucose, vanilline) (5).

Un excipient soigneusement choisi peut également réduire les coûts de fabrication en remplissant plusieurs des fonctions décrites ci-dessus (6).

Bien que les excipients soient souvent considérés comme des ingrédients inertes ou inactifs, la stabilité et les impuretés des excipients peuvent influencer la performance des produits pharmaceutiques, par notamment, des interactions chimiques avec les ingrédients pharmaceutiques actifs (P.A).

Il existe de nombreux types d'impuretés (7). Celles-ci peuvent être classées en 3 grandes catégories :

- Les impuretés organiques : « Substances apparentées », constituées par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradation. Il existe également les isomères : c'est une catégorie de molécules qui, selon les cas, peut être considérée soit comme faisant partie du produit de synthèse, soit comme une impureté.

- Les impuretés inorganiques : Elles font référence aux éléments tels que les catalyseurs chimiques de réaction, source fréquente de métaux lourds, chlorures, sulfates.

- Les solvants résiduels : En cas d'utilisation de solvants pendant la dernière phase de synthèse d'un médicament, des traces de ces solvants peuvent subsister. L'essai « solvants résiduels » permet de vérifier les taux auxquels ces solvants sont présents.

Les études de pré-formulation peuvent aider à déterminer comment les excipients influencent la stabilité, la biodisponibilité et la facilité de prise des formes galéniques (6).

La caractérisation des propriétés des excipients doit inclure non seulement une caractérisation chimique (composition, pureté), mais aussi des tests physico-chimiques à l'aide de différentes techniques. Les propriétés fonctionnelles physiques des excipients sont déterminées par une interaction complexe de paramètres tels que la taille, la forme, la densité, la surface des particules ou encore leur forme cristalline.

Les différents tests décrits dans la Pharmacopée européenne permettent d'évaluer les propriétés physiques des particules solides et l'impact que ces propriétés peuvent avoir sur le médicament final. Par exemple, la distribution de la taille des particules peut être mesurée soit par tamisage analytique, soit par diffraction laser. La taille des particules peut avoir un impact sur les propriétés de mélange et, par conséquent, sur l'uniformité du poids et du contenu d'un dosage pharmaceutique, ainsi que sur la vitesse de dissolution d'un comprimé. La fluidité des particules influence la facilité de traitement de la formulation, tandis que la surface a un impact direct sur la désintégration et la dissolution (8).

1.1.1 Catégorisation des excipients

Les excipients sont classés par catégories de fonction ou d'origine (tableau 1).

Par origine, on distingue deux catégories d'excipients : ceux d'origine organique ($\approx 90\%$) et ceux d'origine minérale ($\approx 10\%$).

Au sein de ces deux grands groupes, les excipients sont divisés en fonction de la classe chimique à laquelle ils appartiennent (9).

Origine	Définitions	Exemples
Minérale	Produit ou co-produit issu d'un minéral. 2 sous-catégories : les liquides/semi-solides et les solides.	Eau, Silice, Talc, Oxyde de Titane, Stéarate de Magnésium
Végétale	Produit ou co-produit issu d'un végétal.	Gomme arabique, Cire de Jojoba
Animale	Produit ou co-produit issu d'un animal.	Cire blanche, Gélatine, Lanoléine
Hémi-synthétique	Molécules naturelles (d'origine végétale, animale ou fermentaire) modifiées par voie chimique et/ou par biotransformation (en substance chimique)	Mélanges de mono, di et triglycérides non saturés

Synthétique	Produit obtenu grâce à un procédé via l'utilisation d'un substrat, d'une substance principale et d'un réactif.	Poly (acide acrylique) légèrement réticulé
Mixte	Matière première composée qualitativement et quantitativement d'au moins deux ingrédients (autre qu'une substance active).	Arôme, Gélule

Tableau 1 : Origine et catégorisation des excipients

1.1.2 Propriétés idéales de l'excipient

Traditionnellement, les excipients étaient souvent structurellement simples, biologiquement inertes et d'origine naturelle, tels que le maïs, le blé, le sucre et les minéraux, en comparaison aux substances actives plus complexes et plus difficiles à caractériser. De nombreux autres excipients nouveaux et de plus en plus complexes ont été développés à mesure que de nouveaux systèmes d'administration de formulations de médicaments émergent et évoluent. Le caractère inerte et inoffensif des excipients n'est plus une caractéristique donnée dans les formulations médicamenteuses. De nombreux excipients sont des toxiques potentiels à fortes doses chez les animaux, mais sans danger chez l'homme à des doses thérapeutiques, y compris les excipients couramment utilisés tels que les cyclodextrines, le dexton et le polyéthylène glycol (10).

Outre les propriétés physiques et chimiques, il est important que les excipients utilisés soient de qualité pharmaceutique et soient conformes aux pharmacopées en vigueur telles que :

- La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur)
- L'United States Pharmacopoeia (USP)
- La Japanese Pharmacopoeia (JP)

La production d'excipients de qualité pharmaceutique nécessite également un bon niveau d'assurance qualité chez son fabricant. Les lignes directrices de 2015 (BPF pour les excipients) (11) décrit les exigences d'assurance qualité que les fabricants de médicaments doivent vérifier chez leurs fabricants d'excipients.

1.1.3 Le marché mondial des excipients en pleine expansion

Les formes solides orales constituent la majorité des formes galéniques dans l'industrie pharmaceutique, principalement en raison de :

- La commodité d'administration,
- La stabilité,
- La formulation,
- Le transport,

en comparaison à d'autres formes telles que les injectables, les topiques, les liquides ou les suppositoires.

Le marché des excipients pharmaceutiques est segmenté par :

- Origines du produit (chimiques inorganiques ou organiques),
- Fonctionnalités (charges et diluants, liants, agents de suspension et de viscosité, revêtements, agents aromatisants, désintégrants, colorants, conservateurs et autres fonctionnalités)
- Leurs origines géographiques (12) (Amérique du Nord, Europe, Asie-Pacifique, Moyen-Orient et Afrique et Amérique du Sud) (figure 2).

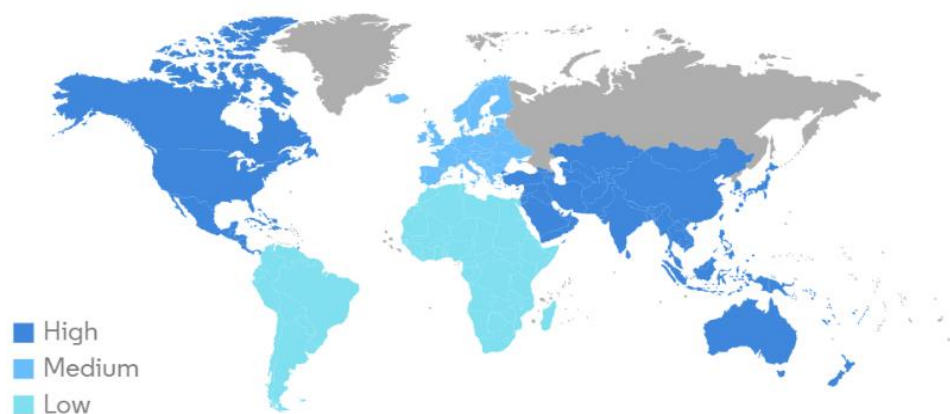


Figure 2 : Marché pharmaceutique des excipients (12)

Les excipients les plus utilisés en volume (par exemple : Stéarate de magnésium, Saccharose, Talc, Amidon prégélatinisé) sont soumis à la pression des prix et de la concurrence car plusieurs fabricants coexistent sur le marché avec des produits similaires, du moins sur la base des spécifications données par les monographies officielles. En effet, le procédé de fabrication appliqué ou bien l'origine des différentes matières premières peuvent influencer sur certaines caractéristiques de l'excipient et pourtant ne pas faire l'objet de tests spécifiques dans la monographie correspondante. Un exemple bien connu est la capacité d'absorption d'eau de la cellulose microcristalline qui peut varier en fonction du processus de séchage appliqué pendant la production, ce qui peut avoir une influence lors de la production du médicament lors des phases de granulation humide.

Pour la plupart des fabricants de matières premières, le secteur pharmaceutique ne représente qu'une faible part du marché des matières premières mais reste cependant un marché attrayant malgré les nombreuses contraintes liées à l'environnement pharmaceutique. En effet, les fabricants y voient un intérêt économique face aux besoins des industriels du médicament qui cherchent à se démarquer via l'innovation ou en proposant des produits à prix concurrentiels pour une population très consommatrice de médicaments.

Le marché des excipients pharmaceutiques devrait croître à un Taux de Croissance Annuel Composé (TCAC) de 6,01 % d'ici 2027 (12).

Les principaux facteurs responsables de la croissance du marché des excipients pharmaceutiques (12) comprennent :

- La demande croissante d'excipients fonctionnels,
- Les récentes expirations de brevets qui stimulent la demande d'excipients pharmaceutiques,
- Les progrès rapides de la nanotechnologie.

On cite parmi les acteurs majeurs du marché des excipients pharmaceutiques Ashland, BASF, Roquette, Dupont et Evonik (figure 3). Le marché est très fragmenté du fait de la présence d'entreprises majeure telles que BASF (CA : 78 milliards d'euros en 2021) et des entreprises de taille plus modeste comme SEPPIC (CA : 275 millions d'euros en 2021).



Figure 3 : Aperçu du marché des excipients et de son évolution entre 2023 et 2028

Les excipients sont un aspect important de la fabrication de comprimés. Ils contribuent également au développement et à l'innovation de médicaments.

Diverses initiatives telles que les lancements de produits par des acteurs clés du marché sont l'une des principales raisons de la croissance du marché. Par exemple, en juillet 2020, Colorcon Inc. a lancé Acryl-EZE II pour étendre la plage de pH des enrobages entériques à usage pharmaceutique (12). Acryl-EZE étend la gamme de systèmes entériques aqueux de Colorcon pour fournir des applications spécifiques pour les comprimés et les formes posologiques multiarticulées avec une protection entérique améliorée jusqu'à un niveau difficile de pH 5,0 observé chez les patients prenant des IPP ou lorsqu'ils sont testés dans des conditions d'alimentation. Ces technologies innovantes contribuent à la croissance du marché des excipients (12).

Cependant, l'absence de processus d'approbation approprié, les effets indésirables liés aux excipients et la contamination des formulations peuvent entraver la croissance du marché.

1.1.4 Les excipients à effets notoires

Un excipient à effet notoire est un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi voire une contre-indication pour certaines catégories particulières de patients (13) (par exemple : le lactose ou l'huile d'arachide pour des raisons d'allergie).

En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité possible, il convient d'éviter au maximum l'utilisation de tels excipients lors de la formulation des médicaments (14).

Une liste des excipients à effet notoire est fournie par l'ANSM. Elle est revue périodiquement selon les avancées scientifiques.

1.2 Les lignes directrices du 19 mars 2015

Les lignes directrices du 19 mars 2015 sont relatives à « l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain » (15).

Les origines de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 proviennent d'une modification dans la directive 2011/62/EU modifiant elle-même la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments falsifiés (11).

Contrairement aux P.A, il n'existe pas de référentiel opposable dans la réglementation nationale ou européenne. Néanmoins, le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique pour la fabrication ou la distribution des excipients à usage pharmaceutique. Les exigences des bonnes pratiques retenues devront tenir compte de l'utilisation prévue des excipients.

Une doctrine spécifique est mise en œuvre pour l'inspection des excipients à usage humain en conformité avec ces lignes directrices.

Le fabricant de médicament est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés à une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables aux fabricants d'excipients en fonction de l'usage prévu (11). La détermination des BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le fabricant de médicaments veille à ce que les BPF appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Il documente les mesures prises.

La procédure d'évaluation du risque lié à l'excipient doit être intégrée dans le système de qualité pharmaceutique du laboratoire fabriquant le produit. Celui-ci doit conserver sur place la documentation relative à l'évaluation et à la gestion du risque aux fins de la détermination des BPF appropriées concernant les excipients, pour permettre la vérification lors des inspections.

Il convient d'envisager l'échange d'informations pertinentes issues de l'évaluation du risque avec le fabricant de l'excipient dans un souci d'amélioration continue. Les excipients entrant dans la composition de médicaments à usage humain autorisés doivent faire l'objet d'une évaluation du risque telle que définie dans les lignes directrices (11).

À la suite de cette modification, la ligne directrice EudraLex - Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) fut à son tour révisée dans la partie I - chapitre 5 (16).

1.2.1 Détermination des BPF appropriées selon le type d'excipient et l'utilisation prévue

Dans le volume 4 d'EudraLex, «Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use» (lignes directrices établissant les bonnes pratiques de fabrication, médicaments à usage humain et à usage vétérinaire), partie III, «GMP related documents» (documents liés aux BPF), «ICH guideline Q9 on Quality Risk Management » (Conférence Internationale pour l'Harmonisation ICH Q9, ligne directrice ICH Q9 relative à la gestion du risque de qualité), on trouve des principes et des exemples d'outils de gestion du risque de qualité qui doivent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.

Ces principes de gestion du risque de qualité doivent être utilisés pour évaluer les risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient ainsi que pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé. Il convient d'utiliser à cet effet des outils de gestion du risque de qualité, tels que décrit dans ces référentiels.

Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le fabricant de médicament doit préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis son origine (à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc.) jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération sont décrits dans la partie 3 de ce travail.

Après avoir défini et documenté le profil de risque de l'excipient, le fabricant de médicaments doit définir et documenter les éléments figurant dans EudraLex, volume 4, qui doivent, selon lui, être en place chez le fabricant afin de contrôler et de maintenir la qualité de l'excipient, par exemple sur les exigences de base pour les substances actives utilisées en tant que matières premières.

Ces éléments varient en fonction de la source, de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation prévue de l'excipient, mais le fabricant doit au minimum tenir compte des principes BPF suivants (15) :

- i) l'établissement et la mise en application d'un système de qualité pharmaceutique efficace ;
- ii) un personnel compétent et dûment qualifié en nombre suffisant ;
- iii) des descriptions de postes détaillées pour les dirigeants et le personnel d'encadrement responsable des activités liées à la fabrication et à la qualité ;
- iv) des programmes de formation pour tout le personnel concerné par les activités de fabrication et de qualité ;
- v) des programmes de formation en matière de santé, d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues ;
- vi) la mise à disposition de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues et leur entretien approprié ; (21.3.2015 FR Journal officiel de l'Union européenne C 95/11)
- vii) des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité ;
- viii) des systèmes de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires et des excipients pour garantir une traçabilité complète ;
- ix) un programme de qualification des fournisseurs ;
- x) un système de contrôle de la qualité de l'excipient et un responsable, indépendant de la production, pour la libération des lots ;
- xi) la conservation d'enregistrements concernant les matières entrantes et les excipients et d'échantillons d'excipients pendant les durées prévues dans EudraLex, volume 4, partie II ;
- xii) des systèmes garantissant que toute activité sous-traitée fait l'objet d'un contrat écrit ;
- xiii) l'existence d'un système efficace permettant l'examen des réclamations et le rappel des excipients ;
- xiv) un système de gestion des modifications et des déviations ;
- xv) un programme d'auto-inspection ;
- xvi) le contrôle de l'environnement et des conditions de stockage.

1.2.2 Détermination du profil de risque du fabricant de l'excipient

Après la détermination des BPF appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les BPF requises, d'une part, et les activités et les capacités du fabricant de l'excipient, d'autre part (11).

Les éléments à l'appui de cette analyse des écarts doivent provenir d'un audit ou d'informations reçues du fabricant de l'excipient. Il y a lieu de prendre en considération la certification des systèmes de qualité et/ou des BPF obtenue par le fabricant de l'excipient ainsi que les normes en fonction desquelles cette certification a été octroyée, puisque cette certification peut satisfaire à l'ensemble des conditions requises.

Tout écart observé entre les BPF requises et les activités et capacités du fabricant de l'excipient doit être documenté. En outre, le fabricant de médicament doit procéder à une nouvelle évaluation du risque afin de déterminer le profil de risque (faible, moyen ou élevé, par exemple) du fabricant de l'excipient. Il convient de suivre, à cette fin, les indications figurant dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9. Les outils de gestion du risque de la qualité sont décrits dans la partie 2 de ce travail.

Le fabricant doit disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus en passant par le contrôle, pour les différents profils de risque. Ensuite, il doit mettre en place, sur la base de la stratégie définie, une stratégie de contrôle telle que l'audit, l'obtention de documents et la réalisation d'essais.

1.2.3 Confirmation de l'application des BPF appropriées

Une fois que les BPF appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient ont été définies, un examen continu des risques doit être réalisé sur la base de critères (11) tels que :

- i) le nombre de défauts par rapport au nombre de lots d'excipient reçus ;
- ii) le type et la gravité de ces défauts ;
- iii) le suivi et l'analyse tendancielle de la qualité de l'excipient ;
- iv) la perte d'une certification du système de qualité et/ou des BPF par le fabricant de l'excipient ;
- v) l'observation des tendances des attributs qualité du médicament, en fonction de la nature et du rôle de l'excipient ;

vi) les changements intervenus chez le fabricant de l'excipient en matière d'organisation, de procédures ou au niveau technique/du procédé ; C 95/12 FR Journal officiel de l'Union européenne 21.3.2015 ;

vii) un audit ou un nouvel audit du fabricant de l'excipient ;

viii) des questionnaires qualité.

Sur la base des résultats de l'analyse des risques, la stratégie de contrôle établie doit être réexaminée et révisée si nécessaire (15).

1.3 De la matière première au médicament : l'acheminement des excipients

La mise à disposition d'un médicament à un patient correspond entièrement à la définition d'un processus. En effet, il est composé d'éléments d'entrée, les matières premières (substances actives et excipients), qui sont transformés par des activités dont la fabrication, le transport et la mise à disposition au patient des éléments de sortie, les médicaments.

Le processus se décompose en deux sous-processus :

- La fabrication,
- La distribution du médicament.

On dit que ces sous-processus s'enchainent car les éléments de sortie du sous-processus de fabrication sont les éléments d'entrée du sous-processus de distribution, dans ce cas les médicaments fabriqués et stockés. Le processus, en tant que succession d'activités, concourt à la fois à la satisfaction des besoins et aux attentes des usagers, les patients dans notre cas (17).

Chaque sous-processus (et chaque étape de chacun d'entre eux) produit quelque chose et apporte une valeur ajoutée. C'est la description de cette valeur ajoutée qui permet d'identifier les enjeux, à savoir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Chaque processus a une finalité précise et est décliné en étapes pour lesquelles les criticités sont identifiées lors de l'analyse (18).

1.3.1 Supply chain : fabricant et fournisseur

Il est intéressant de souligner qu'un fabricant d'excipients pharmaceutiques peut fournir ses produits par lui-même ou confier cette tâche à une société extérieure :

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

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

Ce sont plus spécifiquement les fabricants d'excipients qui sont l'objet de ce travail.

Bien que la majorité des fabricants d'excipients ne soient pas uniquement spécialisés dans le secteur pharmaceutique, ce domaine d'activité reste un débouché attrayant pour répondre aux besoins du marché et intéressant économiquement parlant.

Parmi les fabricants de matières premières qui s'intéressent au marché de l'excipient pharmaceutique, on rencontre majoritairement des industriels qui consacrent leur production à d'autres secteurs que la pharmacie (textile, peinture, agro-alimentaire, cosmétique). C'est le cas par exemple de TEREOS, acteur de l'agroalimentaire, qui a réservé quatre de ses sites de production (sur une cinquantaine au total) à la fabrication des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP).

TEREOS joue ainsi un rôle clef dans la production des sucres, comme le saccharose, excipient fréquemment retrouvé dans la composition des médicaments liquides ou solides.

Inversement, d'autres acteurs du marché de l'excipient pharmaceutique réservent exclusivement leur activité au domaine de la pharmacie. C'est le cas, par exemple, du groupe industriel MEGGLE qui est le fabricant leader du lactose pharmaceutique au niveau mondial. Il propose des produits qui couvrent toutes les formes pharmaceutiques solides et qui permettent l'obtention de comprimés, de capsules, de poudres pour sachets ou inhalateurs (19).

Les fabricants d'excipients qui développent un système de la qualité en accord avec les exigences de l'industrie pharmaceutique peuvent gagner en notoriété et être choisis de manière privilégiée par les fabricants de médicaments en fonction de la stratégie choisie du laboratoire. En effet, le fabricant d'excipient peut :

- Proposer un panel d'excipients à moindre coût pour permettre aux industriels pharmaceutiques, et notamment aux fabricants de génériques, de gagner en rentabilité ;
- Proposer des excipients innovants, avec une valeur ajoutée, pour permettre la formulation de médicaments qui répondent aux besoins du marché, en jouant notamment sur la forme galénique et ainsi se différencier au niveau commercial.

1.4 L'audit : un outil du système de management de la qualité

L'audit qualité fait partie intégrante du système d'assurance de la qualité des entreprises.

Il permet de :

- ✓ Mesurer, surveiller et améliorer le système qualité en place,
- ✓ Vérifier l'application pratique des référentiels qualité en vigueur (BPF, ICH, ISO),
- ✓ D'identifier les forces, les faiblesses et les axes d'amélioration par rapport à ces référentiels.

L'audit est défini dans ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (20) comme :

Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit qui correspond à la partie 3.2.1, l'audit faisant partie des retours faits sur la qualité des produits.

Système d'actions correctives et préventives (CAPA) qui correspond à la partie 3.2.2. A la suite d'écarts lors des audits, des actions préventives et correctives sont décidées et mises en place.

L'audit est un processus systématique, indépendant et précisément documenté permettant de recueillir des informations objectives pour déterminer dans quelle mesure les éléments du système observé satisfont aux exigences des référentiels du domaine concerné. En effet, ces exigences stipulent que ces opérations correspondent à des procédures écrites avec des responsables identifiés. Il s'attache notamment à détecter les anomalies et les risques associés dans les organismes et les secteurs d'activité (21). Auditer une entreprise ou un service consiste notamment à écouter les différents acteurs pour comprendre et faire évoluer le système en place. De plus, les auditeurs doivent être formés et habilités aux audits.

Les constats faits lors de l'audit sont formalisés sous la forme d'un rapport écrit et permettent de mener les actions nécessaires à la correction des écarts et dysfonctionnements relevés.

Pour s'assurer de la maîtrise de la qualité des fabricants d'excipients, l'audit est présent à toutes les étapes de la relation client-fournisseur (sélection, agrément, certification, suivi). Pour ordonner cela, chaque année, un programme d'audit annuel est rédigé. Comme décrit par l'ISO 9001 et l'ICH Q9, le programme d'audit annuel établi pour planifier les audits doit reposer sur une méthodologie scientifique basée sur le principe d'analyse des risques : dans le cas des fabricants d'excipients, le programme d'audit annuel repose sur l'analyse BPF excipients (2015/C95/02).

A la fin de chaque exercice financier, un rapport des audits de l'année précédente, ainsi que le nouveau programme d'audit annuel des fabricants de MPUP pour l'exercice suivant, est préparé.

1.4.1 Les différents types d'audit

Les fabricants de médicaments doivent procéder, eux-mêmes ou par délégation, aux audits, seuls ou accompagnés, chez les fabricants de matières premières, afin de pouvoir justifier, auprès des autorités compétentes, du respect des bonnes pratiques de fabrication (22).

Ces audits se déroulent préférentiellement en présentiel (audit sur site/terrain) et peuvent, dans certains cas, se dérouler en distanciel. Au moment de la période du COVID 19, les audits en distanciel se sont beaucoup développés, afin de maintenir une surveillance.

Il existe trois grands types d'audits (23):

- Les audits internes : parfois appelés audits de première partie, se réalisent par, ou pour, l'organisme lui-même. Il peut se faire pour l'amélioration continue, la revue de direction ou d'autres besoins internes.

Généralement, il s'agit d'un audit système pour les petites organisations et des audits processus ou produit pour les entreprises de taille plus importante. Ils peuvent servir de base à la déclaration de conformité de l'organisme.

- Les audits externes : comprennent les audits appelés généralement audits de seconde et de tierce partie.

Les audits de seconde partie sont réalisés par des tiers ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres parties agissant en leur nom, comme les cabinets d'audit ou de conseil (exemple : audit fournisseurs). Il peut s'agir d'un audit système, processus ou produit.

Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audit externes et indépendants tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité à l'ISO 9001 par exemple (23).

- Les audits documentaires : ils ont pour but de vérifier l'adéquation du système de management aux contraintes de la norme ISO 9001, celles des clients ainsi qu'aux conformités légales et réglementaires à travers la documentation fournie par le fabricant d'excipient.

1.4.2 Le déroulement d'un audit

L'audit est un outil permettant l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique, car il permet de faire le point sur l'existant afin d'en dégager les points faibles ou non conformes (suivant les référentiels d'audit).

Les audits suivent toujours les étapes ci-dessous (figure 4) :

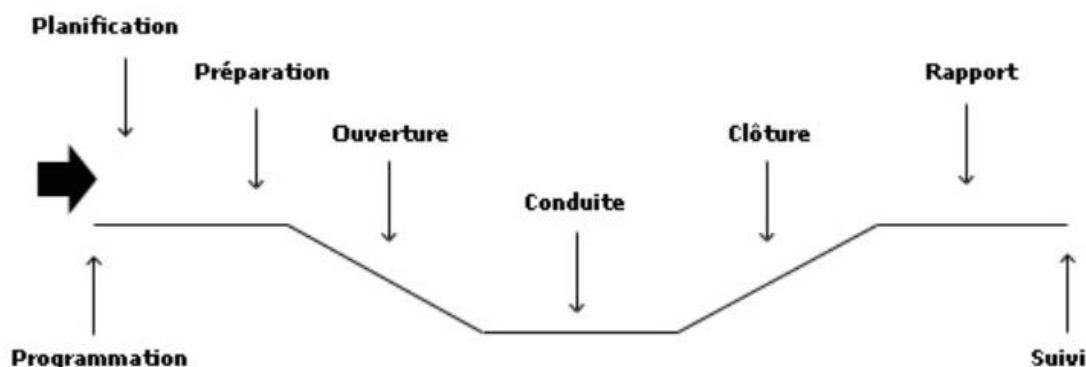


Figure 4 : Déroulement d'un audit

- Programmation, planification et préparation de l'audit :

Il est nécessaire d'avoir une approche planifiée de l'audit pour couvrir toutes les parties du système qualité et l'ensemble des processus (25). La planification doit prendre en considération la nature critique d'un processus et il est possible d'augmenter la fréquence de l'audit dans certains domaines.

La planification est généralement réalisée par les auditeurs ou par le laboratoire pharmaceutique.

La phase de préparation comporte les actions suivantes (26) :

- **Prise de contact avec l'entité à auditer** : définition des dates, des disponibilités et du lieu ;
- **Demande éventuelle de documents** : certificat BPF, Site Master File ;
- **Rédaction de l'agenda d'audit** : définition du référentiel, de la durée, du périmètre, du temps imparti par chapitre, demande des disponibilités des personnes concernées, identification des documents de référence, identification des membres de l'équipe d'audit.

Le planning d'audit est un document qui doit être validé par l'entité auditée. Il doit être conçu pour offrir toute souplesse et adaptation.

- Ouverture de l'audit

L'audit commence toujours par une réunion d'ouverture. Il s'agit d'une réunion d'introduction à l'audit. Lors de cette réunion, les auditeurs ainsi que les audités et parfois la direction, sont présents. Il s'agit de se présenter, de rappeler le contexte ainsi que les référentiels d'audit et enfin de valider l'agenda de la journée.

- Conduite de l’audit

L’objectif de l’audit consiste à vérifier si les procédures sont suivies en pratique. Les audits se découpent généralement en deux parties : une revue de la documentation et des procédures en vigueur ainsi qu’une partie visite des installations et du site (25). Les auditeurs doivent pour cela passer en revue les différentes procédures et poser des questions. Les auditeurs peuvent s’adresser au personnel afin de vérifier s’il sait ce qu’il doit faire, vérifier des enregistrements qui constituent les preuves de réalisation des opérations et observer le personnel afin de voir si leur travail correspond à la procédure.

- Clôture de l’audit

Pendant la réunion de clôture, les observations de l’audit sont présentées en identifiant les différents points notés par les auditeurs. La classification des écarts n’est donnée que pour les écarts critiques. Il est important de communiquer les points positifs en parallèle des axes d’améliorations relevés (27).

Il ne faut pas perdre de vue que l’objectif de l’audit est d’évaluer tout en allant vers une démarche d’amélioration continue.

- Rapport d’audit

A l’issue de l’audit, le ou les auditeurs doivent rédiger un rapport le plus tôt possible (dans le mois suivant l’audit). Il contient principalement ce qui a été vu pendant l’audit et les conclusions issues de la réunion de clôture avec la cotation des observations soulevées (écarts critiques, majeures et autres/remarques).

- Suivi de l’audit

Une fois le rapport d’audit envoyé, les audités ont généralement un mois pour répondre et fournir un plan d’action aux auditeurs (CAPA plan, Corrective Action Preventive Action) afin de répondre et mettre en place des actions correctives et préventives.

Les audités établissent un plan d’action comportant les moyens humains et financiers à allouer, ainsi que le délai de mise en œuvre, qui sera validé par les auditeurs (27).

C’est à l’audité que revient la mission de mettre en place les diverses actions correctives. Celles-ci sont vérifiées par le laboratoire pharmaceutique, soit par un audit supplémentaire, soit à travers différents indicateurs tels que les retours client et les retours internes.

1.4.3 L'audit : quel intérêt ?

L'audit est un outil qualité qui s'inscrit au cœur d'un système de management de la qualité, il contribue à l'amélioration continue de l'entreprise. C'est un exercice qui est profitable à tous les acteurs impliqués : du donneur d'ordre qui va augmenter sa confiance envers une société, à l'audité qui va pouvoir améliorer son système de qualité, en passant par l'auditeur qui va perfectionner sa pratique.

La sous-traitance d'audit est considérée comme une sous-traitance pharmaceutique, couverte par les BPF Chapitre 7. La sous-traitance d'un audit doit faire l'objet d'un contrat qui définit les responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, en particulier le donneur d'ordre doit s'assurer de la compétence des auditeurs pour la réalisation de l'audit demandé.

Le principe 7 de la norme ISO 9001 souligne aussi l'intérêt de la gestion de la qualité des fournisseurs. Il convient notamment d'établir une planification des audits des sous-traitants utilisés qui va reposer sur l'implémentation du concept de gestion du risque qualité.

1.4.4 L'éventail des référentiels applicables

Il existe plusieurs référentiels opposables, selon les Pays, concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les S.A mais aucun pour les excipients dans la réglementation nationale ou européenne (11).

Néanmoins, le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système de qualité, le référentiel qu'il applique pour la fabrication ou la distribution des excipients à usage pharmaceutique. Ces exigences devront être établies sur la base des échanges avec les clients pharmaceutiques utilisateurs en aval (point 5.29 de la partie I des BPF, articles L.5138-3 et R.5124-49-3 du CSP, lignes directrices européennes du 19 mars 2015 [2015/C 95/02]) (11).

Des standards basiques sont utilisés dans la certification, tels que l'ISO 9001.

Un excipient ne peut être attribué à un grade pharmaceutique uniquement s'il est conforme à des exigences qualité plus strictes que les standards courants. Cela comprend des spécifications de Pharmacopée ou des exigences réglementaires appropriées et qu'il soit fabriqué conformément aux BPF, BPD de l'excipient (EXCIPACT GMP, EXCIPACT GDP, IPEC PQG Excipient GMP Guide, IPEC Excipient GDP, WHO Excipient).

1.4.4.1 La Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration, par le Conseil de l'Europe.

La Pharmacopée européenne contient une série de monographies générales sur la fabrication des médicaments, des méthodes générales d'analyse de substances et de médicaments et certaines exigences générales sur les formes de dosage (comprimés, gélules, injections) (28). Les méthodes d'analyse peuvent aussi être utilisées par l'industrie pharmaceutique pour les substances et les médicaments non décrits dans la Pharmacopée.

La majeure partie de la Ph. Eur. est composée des normes de qualité, qui figurent dans les monographies et dans les sections sur les méthodes générales. Les normes de qualité contiennent des méthodes analytiques pour identifier la substance et évaluer sa qualité et sa force quantitative. La partie la plus importante d'une norme de qualité d'un principe actif est la section sur les impuretés.

Ces impuretés peuvent avoir une structure chimique plus ou moins semblable à celle du principe actif lui-même. Elles peuvent aussi être pharmacologiquement actives (d'une manière similaire à celle du principe actif ou différemment). Les impuretés peuvent avoir un effet non souhaité. Elles peuvent par exemple être toxiques.

La Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM) et la Commission de la Pharmacopée européenne sont des organismes du Conseil de l'Europe. La Pharmacopée européenne a un statut légal dans l'UE, et est reconnue dans les directives européennes comme la base des normes de qualité officielles de l'UE (28). L'EDQM abrite la Commission de la Pharmacopée européenne. Cette dernière est responsable du travail sur les monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée. Le travail « pratique » est effectué par divers groupes d'experts.

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

L'ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation). Toute organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité, peut l'utiliser. De fait, plus d'un million d'entreprises et organismes dans plus de 170 pays possèdent la certification ISO 9001 (29).

Cette norme repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue.

L'ISO 9001:2015 spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme:

a) doit démontrer son aptitude à fournir constamment des produits et des services conformes aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables,

b) vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.

Toutes les exigences de l'ISO 9001:2015 sont génériques et prévues pour s'appliquer à tout organisme, sans tenir en compte son type ou sa taille, ou les produits et services qu'il fournit (29).

1.4.4.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication des excipients avec le guide l'IPEC

L'International Pharmaceutical Excipients Council Federation (IPEC Federation) et le Pharmaceutical Quality Group (PQG) ont publié le 26 septembre 2022, la version révisée de l'International Pharmaceutical Excipient Council – Pharmaceutical Quality Group Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (version 5) des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les excipients (30).

La qualité des excipients est essentielle pour assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments. Le guide IPEC-PQG GMP est un outil indispensable pour aider à atteindre un niveau élevé de qualité des excipients et à maintenir l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement au profit des patients.

Cette révision importante présente les dernières réflexions sur les bonnes pratiques de fabrication pour les excipients, et bien que les principes fondamentaux des BPF restent les mêmes, le guide a été révisé pour s'aligner sur les exigences de la norme ISO 9001:2015. Cette mise à jour est très intéressante pour les parties responsables de la compréhension et du respect des BPF pour les excipients pharmaceutiques dans le monde entier.

Une autre amélioration significative est l'ajout d'exemples pour l'interprétation et la mise en œuvre des BPF, sans ajouter d'exigences supplémentaires. Pour cette raison, ce guide est publié en deux parties :

- La partie I comprend les bonnes pratiques de fabrication pour les excipients ;
- La partie II comprend les bonnes pratiques de fabrication pour les excipients apportant des exemples de situations courantes.

Cette version mise à jour devient la référence unique pour IPEC-PQG GMP, ainsi les versions précédentes sont obsolètes (30).

La fabrication des excipients doit être réalisée en conformité avec les principes des BPF décrites dans ce guide. L'objectif des BPF des excipients est de garantir que l'excipient fabriqué corresponde aux critères de qualité désirés (30). Les BPF des excipients ciblent particulièrement l'intégrité des produits, la prévention des contaminations et le respect des exigences réglementaires.

Les opérations de fabrication doivent être contrôlées et documentées ; les BPF telles que décrites dans ce guide doivent être mises en œuvre aux étapes critiques du procédé de fabrication défini par le partenaire. Le contrôle de la qualité du produit doit se renforcer au fur et à mesure de l'avancement de la production.

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

En parallèle de la mise en application de la ligne directrice européenne, l'Etat Français et le Code de la Santé Publique avaient pris des mesures similaires concernant l'évaluation des excipients (31) :

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

1.4.5 Les différents organismes de certification

Certaines entreprises pharmaceutiques valorisent en particulier les fabricants qui ont obtenu et maintenu la certification à une norme BPF excipients : IPEC-PQG et/ou EXCIPACT pour les excipients pharmaceutiques.

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

1.4.5.1 *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC-PQG)*

La fédération IPEC est une organisation mondiale qui promeut la qualité des excipients pharmaceutiques et qui englobe cinq entités internationales : IPEC-Americas, IPEC China, IPEC Europe, IPEC Japan, IPEC India. La Fédération IPEC permet, à ses dernières, de s'exprimer d'une même voix et d'inciter à la meilleure utilisation possible des excipients dans les médicaments afin d'en améliorer la sécurité et l'efficacité pour les patients (9).

L'IPEC s'articule autour de trois types de membres :

- les fabricants et les distributeurs d'excipients, ici nommés « fournisseurs »
- les fabricants de productions pharmaceutiques, ici nommés « utilisateurs »
- les autorités de réglementation de fabrication des médicaments.

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

1.4.5.2 *EXCIPACT*

Le programme de certification EXCiPACT, lancé par une initiative internationale d'experts de l'industrie en janvier 2012, établit des normes de qualité contraignantes en matière de BPF et de BPD. EXCiPACT est axé sur la production et la distribution d'excipients pharmaceutiques et est internationalement reconnu par l'industrie pharmaceutique. Les certificats garantissent donc la transparence et une meilleure qualité.

De même, ils favorisent l'efficacité puisque les normes reconnues peuvent être contrôlées de manière indépendante et que les clients nécessitent moins d'audits renouvelables régulièrement. Après un premier audit approfondi, des audits de surveillance sont effectués chaque année, suivis d'une recertification après trois ans. De plus, des tests approfondis et des inspections d'usine peuvent être effectués sur site (32).

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

1.5 Conclusion

Il est primordial qu'un laboratoire pharmaceutique se confère aux Bonnes Pratiques de Fabrication et ait un système de qualité pour les excipients sur la même base d'exigence que les substances actives afin de s'assurer de la sécurité et de la conformité à l'usage qui en sera fait.

Il n'existe à l'heure actuelle en Europe aucun référentiel opposable, c'est-à-dire d'application obligatoire, concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients. Afin de déterminer les textes réglementaires appropriés et encadrant ce type de matière, une ligne directrice européenne fondée sur la directive 2001/83/CE a été établie en mars 2015 (15). Elle décrit la nécessité d'une évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain. Le but de cette évaluation formalisée est de classer chaque excipient en fonction d'un niveau de risque, ainsi que le fabricant associé. Ceci dans le but de confirmer la collaboration ou de mettre en place des mesures d'amélioration voire, dans des cas extrêmes, de changer de partenaire.

Ce guide a été intégré dans les BPF, en partie III d'application non obligatoire. Cependant, il est demandé au fabricant de médicaments, dans le module I des BPF, § 5.29, de garantir que chaque excipient soit fabriqué en conformité avec un système qualité assurant qu'il est conforme à l'usage qui en a été fait.

2. Comprendre et maîtriser les principes de la gestion du risque

Les principes de la gestion du risque (Quality Risk Management ou QRM) sont utilisés dans de nombreux domaines. L'importance des systèmes qualité est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient manifeste que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace (11).

Le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Cependant, il est difficile de développer, pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche commune aux différentes parties prenantes, dans la mesure où la perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peuvent être différentes.

Il faut noter que, dans l'industrie pharmaceutique, la finalité est d'assurer la sécurité du patient. La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global. Il est donc important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du médicament. Elle permet l'amélioration du processus de prise de décision.

2.1 Introduction à l'approche de gestion du risque qualité (ICH Q9)

L'ICH a établi en 2005 la première version de l'ICH Q9 relative à la gestion des risques au sein des industries pharmaceutiques (33).

L'objectif est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité (11).

ICH Q9 sert de base ou de document ressource indépendamment des autres documents qualité ICH et complète les pratiques, les exigences, les normes et les lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire.

En particulier, il fournit des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité (détaillés dans la partie 2.2) pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie en ce qui concerne la qualité des substances actives, des excipients et des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Il ne vise pas à susciter de nouvelles attentes au-delà des exigences réglementaires actuelles.

L'utilisation appropriée de la gestion du risque qualité ne supprime pas l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation. La formation du personnel au Quality Risk Management (QRM) offre une meilleure connaissance de prise de décision et améliore la confiance dans les résultats de la gestion du risque qualité.

2.1.1 Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

Le processus de gestion des risques est représenté ci-dessous (figure 5) et est extrait de l'ICH Q9 (33) :

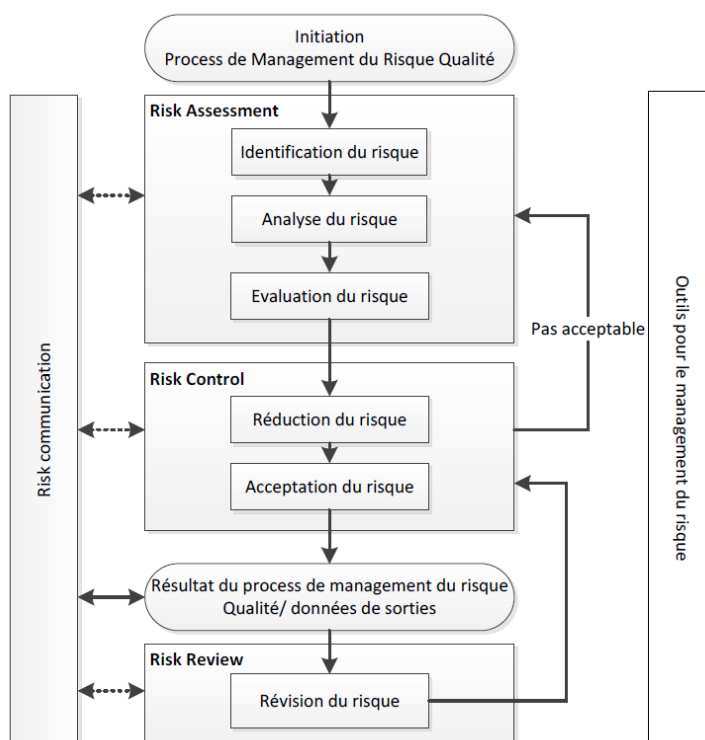


Figure 5 : Procédé de gestion du risque qualité (33)

C'est un processus qui consiste à mettre en place des procédures, définir les rôles et les responsabilités, cartographier les processus et les risques. C'est une démarche pluridisciplinaire pilotée en interne par le responsable de l'analyse de risque, dans ce cas, le laboratoire pharmaceutique. L'analyse de risque peut être quantitative ou qualitative.

C'est un outil d'aide à la décision : le groupe de travail reste responsable de la décision prise sur la base du résultat de l'analyse de risque. L'acceptation du risque est une étape importante car on définit un seuil à partir duquel le Groupe considère que des actions sont nécessaires voire indispensables.

L'acceptation du risque peut être soit une décision formelle d'accepter un risque résiduel, soit une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés (11). Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces circonstances, il peut être admis qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité soit appliquée et que le risque qualité soit réduit à un niveau déterminé acceptable. Ce niveau de risque dépend de nombreux paramètres et doit être déterminé au cas par cas par le laboratoire.

Les risques sont communiqués aux décisionnaires et aux personnes impactées par le risque à travers des réunions de gouvernance (11). L'analyse de risque doit faire l'objet d'une revue à une fréquence définie.

L'appréciation du risque consiste à :

- **Identifier le danger** : utilisation systématique d'informations pour identifier les potentielles sources de dommage.
- **Analyser le risque lié à l'exposition du danger** : utilisation systématique d'informations pour identifier les sources et pour estimer le risque. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de survenue du dommage et sa gravité (possibilité d'associer la notion de détectabilité) (11).
- **Évaluer le risque** : jugement permettant de comparer le risque identifié et analysé à des critères de risque donné.

2.1.2 Méthodologie de gestion du risque

Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication.

Une gestion efficace du risque qualité peut :

- Permettre une meilleure prise de décision,
- Donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à anticiper et à diminuer les risques potentiels.

Il existe deux grands principes de la gestion du risque qualité :

- Son évaluation doit reposer sur la connaissance scientifique et doit avoir pour objectif la sécurité des patients,
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

2.1.3 Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation

Le management des risques qualité (QRM) est devenu une exigence réglementaire, publié par l'ICH en 2005. Un amendement au chapitre 1 des BPF (gestion de la qualité) a été publié en février 2008 et est entré en vigueur en juillet 2008 (11). S'il est utilisé de manière appropriée, le QRM permet d'assurer la qualité des produits, mais également de concentrer les efforts et les ressources là où les risques sont les plus élevés, pour minimiser les risques pour les patients (34).

Le management des risques, par la mise en œuvre d'un système de management adéquat, est un des outils les plus efficace pour atteindre les objectifs fixés de performance et de qualité de l'entreprise.

Le risque est toujours la combinaison d'une cause probable par rapport à un événement ou à une conséquence redoutée. La notion de cause est toujours reliée à une notion de probabilité de survenue de cette cause et va être combinée à la gravité et à la sévérité des conséquences induites (figure 6). Un risque n'est pas un danger, ni une cause, ni une conséquence. La notion d'incertitude de criticité peut être reliée à la notion de risque.

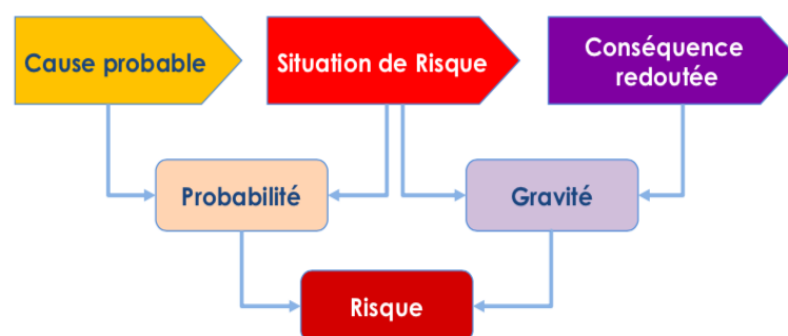


Figure 6 : Définition d'un risque

De plus, la notion de risque est toujours rattachée à un contexte et à un niveau acceptable.

Au démarrage d'une analyse de risque, le problème le plus couramment rencontré est une maîtrise partielle des outils, ce qui engendre en général une approche partielle du risque.

À la question « y-a-t-il un risque ? », il faut toujours commencer par se demander de quel type de risque il s'agit. Puis, lorsque le type de risque est identifié, il faut se demander quel type de décision peut être prise à la suite de cette analyse de risque (11).

2.2 Les méthodes et outils de gestion du risque

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

L'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils reconnus de gestion du risque.

Ces outils simples permettent d'organiser les données pour structurer la gestion du risque et faciliter la prise de décision (11).

Ainsi, on retrouve par exemple parmi eux :

- L'analyse préliminaire des risques (APR) ;
- Le classement et filtration des risques (Risk Ranking and Filtering, RRF) ;
- L'analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ;
- L'analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) ;
- L'analyse de risques et d'opérabilité (HAZard OPerability analysis, HAZOP) ;
- L'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis, FTA).

Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion du risque qualité doit refléter l'état des connaissances et être proportionné à la complexité et/ou la criticité du problème à résoudre.

2.2.1 Analyse préliminaire des risques (APR)

L'APR est un outil qui va être utilisé assez tôt dans les analyses et de façon générale. Les situations de danger sont listées pour chaque étape d'un système. Il faut rechercher les dommages potentiels en lien avec le système étudié. À chaque situation de danger est associée une ou plusieurs causes ainsi qu'une ou plusieurs conséquences. La première étape consiste à réfléchir sur tous les types de risques qui peuvent survenir puis à analyser les causes et les conséquences.

2.2.2 Risk Ranking and Filtering (RRF)

L'outil Risk Ranking and Filtering (ou RRF) permet de cartographier les risques pour identifier les actions prioritaires.

Cette méthode consiste à :

- Définir le type d'éléments à hiérarchiser (processus, produits, procédés, locaux, matières...),
- Identifier les critères (qualitatifs ou quantitatifs) à combiner qui permettront d'établir la criticité des éléments, les formuler selon des questions fermées (réponse « oui » = 1 (on insiste sur la criticité), réponse « non » = 0),
- Pondérer chacun de ces critères les uns par rapport aux autres,
- Définir le ou les seuils à partir desquels les actions doivent être mises en place,
- Coter (« scorer »), pour chaque élément, sa combinaison de critères,
- Accepter ou refuser le risque de chaque élément en fonction de sa position par rapport au curseur défini.

Il est important de trouver la bonne échelle de cotation et les critères représentatifs de ce que l'on souhaite évaluer. Pour sélectionner des critères pertinents, il ne faut pas hésiter à se baser sur les piliers de l'industrie pharmaceutique : qualité, coûts (exemples : budget, nombre de ressources, retour sur investissement...), délai et sécurité.

Cet outil présente des avantages comme une visualisation facile, une aide à la décision, une mise en œuvre simple ainsi qu'une cotation et une priorisation sur la base de données chiffrées.

La partie 3 explique comment cette méthode est utilisée pour l'analyse de risque afin de prioriser les audits des fabricants d'excipients pharmaceutiques.

2.2.3 Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)

La méthode AMDEC est un outil qualité d'analyse préventive permettant d'identifier et de traiter les causes potentielles de défauts et de défaillance avant qu'ils ne surviennent. C'est une méthode rigoureuse de travail, très efficace, grâce à la mise en commun des informations et données (35).

Le principe de cette méthode consiste à recenser toutes les causes potentielles de chaque mode de défaillance. Ensuite, il est nécessaire d'évaluer la criticité des modes de défaillance. La criticité est obtenue selon une triple cotation (35) :

La Gravité (G) ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance,

L'Occurrence (O) ou fréquence d'apparition de la cause,

La Détection (D) : probabilité de non détection de la cause.

Ainsi, l'indice de criticité (C) est obtenu par le produit des trois notes :

$\text{Criticité} = \text{Gravité} \times \text{Occurrence} \times \text{Détection}$
--

Plus la criticité est élevée, plus la défaillance est considérée comme importante. Lorsqu'elle dépasse la limite prédéfinie par le Groupe, ce dernier recherche les actions d'amélioration possibles pour réduire ce risque à un niveau acceptable (35).

2.2.4 Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

L'outil HACCP est également appelé Hazard Analysis Critical Control Point ou recherche de maîtrise des points critiques.

Cette méthode est très utilisée souvent dans l'industrie agroalimentaire. Dans l'industrie pharmaceutique, elle est principalement utilisée lors de la gestion des risques de contamination.

L'objectif est d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués en s'orientant principalement sur les risques générés par des agents biologiques, chimiques et physiques. Une identification des CCP (Critical Control Point) est nécessaire pour la maîtrise de ces points critiques.

Un CCP est significatif seulement s'il permet la gestion du risque de la manière souhaitée.

La méthodologie HACCP peut s'appliquer à tout danger pour la santé : contamination biologique, contamination chimique.

2.2.5 HAZard OPerability analysis (HAZOP)

L'outil HAZOP est également appelé analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis).

Il consiste en un examen détaillé des composants d'un système, pour déterminer ce qui se produirait si ces composants devaient fonctionner en dehors de leur mode normal d'utilisation. C'est une analyse systématique des potentielles dérives des paramètres d'un système, à la fois de la probabilité de survenue de ces dérives ainsi que de leurs conséquences.

La méthode pour y parvenir consiste à :

- Décrire les différentes fonctions d'un système (PID = Piping and Instrumentation Diagram). Le PID est un schéma avec un plan détaillé des installations (toute l'instrumentation : les sondes de température, les pressions...).
- Pour chaque paramètre de fonctionnement du système, il faut :
 - Enumérer les comportements anormaux ou déviations du paramètre à travers des « mots-guides »,
 - Evaluer les effets des comportements,
 - Etudier et sélectionner les moyens de maîtrise de ces fonctionnements anormaux.

2.2.6 L'arbre de défaillance (FTA)

L'arbre de défaillance est également appelé « Falt Tree Analysis » (FTA). L'objectif de cet outil est d'identifier les causes d'apparition d'un événement redouté (36).

Pour cela, la méthode utilisée consiste à :

- Définir un événement redouté,
- Rechercher les causes potentielles, individuelles et par combinaison logiques qui conduiront à cet événement redouté.

2.3 Conclusion

En application d'ICH Q9, cette démarche d'analyse de risques doit être intégrée dans le Système de Management de la Qualité (SMQ) d'un établissement pharmaceutique, ce qui signifie donc que ce texte est opposable.

L'objectif du QRM est d'utiliser les ressources là où les risques sont potentiellement (ou de façon plus ou moins avéré) les plus critiques.

L'utilisation d'outils d'analyses de risque n'a pas pour but de déroger aux Bonnes Pratiques de Fabrication : il ne faut pas que les raisons de leur usage soient de justifier des situations ou des choix en contradictions avec les BPF.

Les outils, quels qu'ils soient, doivent être correctement utilisés, par du personnel compétent, judicieusement choisi, sur un procédé, un processus, ou un fonctionnement réel et évalué de façon appropriée.

En résumé, les différents outils disponibles précédemment décrits sont représentés dans le tableau 2 ci-dessous :

APR	Identifier et analyser des risques à partir d'une liste préalable de situations dangereuses
RRF	Cartographier les risques en fonction des critères et les filtrer en fonction de leur criticité. Etablir une liste de priorité.
AMDEC	Identifier, analyser, coter et évaluer des modes de défaillance, les hiérarchiser afin de les maîtriser
HACCP	Identifier des dangers de contamination. Les analyser et les évaluer à travers un arbre décisionnel pour définir les CCPs, et les maîtriser.
HAZOP	Identifier et analyser des dérives de paramètres mesurables à partir de mots guides.
FTA	Permettre de décrire de manière déductive les combinaisons possibles de choix et qui donnent lieu à une défaillance.

Tableau 2 : Les différents outils de gestion du risque

Enfin, il est devenu nécessaire et obligatoire de mettre en place un système de management des risques afin d'être en conformité avec la réglementation pharmaceutique.

Dans cette dernière partie, un système de priorisation des audits sur la base d'une analyse de risque est présenté. Cet exemple de mise en œuvre pratique au sein d'un groupe pharmaceutique international permet de renforcer la conformité et les pratiques du Groupe et ainsi améliorer la productivité du service Assurance Qualité.

3. Mise en application dans un environnement industriel

La gestion des excipients est décrite dans les BPF dans le chapitre 5 « Production ». Les lignes directrices relatives à « l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain » publié par la Commission Européenne et publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne le 19 mars 2015 vient préciser les nouvelles exigences du chapitre 5 des BPF relatives aux bonnes pratiques de fabrication des excipients (15).

Ce texte donne les lignes directrices (principes, idées générales) sur la maîtrise des excipients au travers de leur chaîne d'approvisionnement et souligne qu'une évaluation du risque de chaque couple « excipient/fabricant » doit être menée au moyen d'un outil d'analyse de risques (en cohérence avec ICH Q9) (33).

Cette évaluation formalisée sert à classer chaque excipient en fonction d'un niveau de risque et elle doit être conduite sur l'excipient et sur le fabricant de l'excipient. Cela dans le but de savoir si un maintien des activités confiées entre plusieurs acteurs de l'industrie pharmaceutique est acceptable, ou si des mesures d'amélioration de la qualité doivent être mises en place. Ces acteurs sont le fabricant de médicament et le fabricant de matières premières, (les excipients dans notre cas), en incluant les distributeurs de matières le cas échéant.

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

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

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

L'objectif de cette troisième et dernière partie est de présenter la centralisation par l'Assurance Qualité du Groupe de l'organisation et de la gestion des audits de fabricants d'excipients pour le bénéfice de l'ensemble des sites de production du Groupe.

3.1 Méthodologie de mise en œuvre

La Direction Qualité a pour principale mission d'assurer la politique qualité du groupe pharmaceutique X à travers ses différents sites de production dans le monde mais aussi chez les partenaires et ainsi veiller aux respects des normes en matière de qualité. C'est un service support de l'entreprise.

A la demande des différents sites du groupe et dans un but d'optimisation des ressources et de temps, il a été proposé par le Groupe de préciser le spectre d'activité, d'uniformiser les pratiques et de faciliter la contribution des différents sites de production à la réalisation des audits.

En effet, aujourd'hui, 80% des excipients utilisés par le Groupe étant utilisés par au moins deux sites : il a donc été mis en place une gestion centralisée de ces excipients. Cette gestion est assurée par l'Assurance Qualité Industrie, au sein de la Direction Qualité du Groupe.

Dans un premier temps, l'objectif a été de mettre à jour une base de données fiable et exhaustive avec l'ensemble des couples excipients/fabricants utilisés par les différents sites. Puis, dans un second temps, une mise à jour de l'analyse de risque déjà existante dans le Groupe a été réalisée afin de prendre en compte différents risques, jusqu'à présent non pris en compte. Enfin, un système d'évaluation du système qualité des fabricants à l'aide d'un formulaire a été créé afin de donner à chaque fabricant un score permettant d'évaluer son système qualité et de pouvoir intégrer ce score dans l'analyse de risque permettant d'établir un programme d'audit annuel.

Cette démarche a pour but de réduire la charge de travail en permettant à tous les sites de bénéficier de l'évaluation d'un audit documentaire réalisée par un autre site.

3.1.1 Revue de la base de données des fabricants d'excipients

Pour chaque couple excipient/fabricant, l'Assurance Qualité (AQ) doit tenir à jour une documentation afin de garantir la qualité et la sécurité des matières premières. Cette documentation permet de s'assurer que les produits des fabricants répondent aux exigences réglementaires (BPF, ICH). L'AQ doit donc, sur demande d'une autorité réglementaire ou lors d'un audit, être en mesure de démontrer la conformité réglementaire des matières reçues et de prouver la bonne gestion des fabricants, conformément à la politique qualité du Groupe.

Pour ce faire, le service dispose d'une base de données sous forme d'un fichier qui regroupe un panel d'informations concernant chaque couple excipient/fabricant utilisés dans le Groupe.

Cette base est riche d'information et est un support essentiel lorsqu'une information précise est recherchée sur un excipient.

On identifie dans cette base de données plusieurs informations :

- Informations générales sur le couple matière-fournisseur/fabricant (code, nom et adresse...)
- Informations diverses sur le produit (rôle galénique, sites utilisant la matière, criticité de la matière)
- Informations sur le fournisseur/fabricant (conditionnement, stockage, conditions spécifiques de stockage)
- Informations sur la production du produit (matière avec monographie Pharmacopée, matière pharmaceutique oui/non, référentiel GMP/IPEC)
- Documents d'approbation (fiche de réglementation produit, fiche de données de sécurité, certificat BSE/TSE, solvants résiduels ICH Q3C, impuretés élémentaires ICH Q3D)
- Documents réglementaires (certificat ISO, EXIPACT, Halal, Kasher)
- Données sur l'agrément (fournisseur agréé : fournisseur autorisé pour la fourniture de matières)
- Données sur la qualification (fournisseur qualifié : fournisseur auquel a été donnée une délégation de prélèvement et/ou de contrôle)
- Contact qualité et contact commercial

C'est également à partir de cette base de données que le service réalise l'analyse de risque des couples excipients/fabricants servant à obtenir un score qui déterminera le plan de surveillance à mettre en place pour le couple excipient/fabricant. Cette analyse de risque permet de déterminer la périodicité et la nature des audits à réaliser, la possibilité ou non de mettre en place une délégation de contrôle ou la nécessité de rechercher un nouveau fabricant.

Une mise à jour et une restructuration de la base ont été réalisées en particulier en conservant les éléments pertinents et en prenant en compte des éléments non intégrés jusqu'à présent.

Cette base de données commune est à la disposition de tous les sites sur une plateforme partagée (Sharepoint), associée à une plateforme d'échange d'informations, ce qui permet de simplifier la communication et les échanges de la documentation entre les différents sites de production.

3.1.2 Mise à jour de l'analyse de risque pour le plan d'audit

L'analyse de risque permet d'évaluer le niveau de qualité et de sécurité attribuable à chaque couple excipient/fabricant.

Cette évaluation repose sur une cotation de critères définis (risque excipients + risque fabricants), selon la méthode Risk Ranking and Filtering (précédemment décrite dans la partie 2.2.2), permettant de discriminer ces mêmes couples entre eux, en fonction de leur risque associé. Il est ainsi possible de proposer pour chaque couple, une stratégie d'audit cohérente et de déterminer les critères selon lesquels un agrément peut être mis en place avec un fabricant.

A l'aide des lignes directrices du 19 mars 2015 (§ 2.3 et 2.4) (15), une cartographie des facteurs à prendre en considération (annexe 1) a permis d'actualiser et d'améliorer l'analyse de risque existante. Cette analyse a été effectuée à partir des données de la base.

La modification majeure réalisée a été d'intégrer dans cette analyse de risque la date et le score du dernier audit effectué qui n'était, jusqu'à présent, pas pris en compte. Il a donc été nécessaire de mettre en place un système d'évaluation d'audit sous forme de score (développé en partie 3.1.3.3).

Une mise à jour et une reconstruction de l'analyse de risque ont ainsi été réalisées. Cela a également engendré la mise à jour de deux procédures :

- L'une sur l'évaluation des risques pour déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain (11),
- L'autre sur la méthodologie basée sur les risques pour la priorisation des audits des matières premières fabricants.

3.1.2.1 *Modification des critères et pondération associées*

Comme développé ci-dessus, la réalisation de l'analyse de risque des couples excipients/fabricants fait partie intégrante de la politique de gestion du risque. Elle détermine le niveau de qualité et de sécurité attribuable à chaque couple excipient/fabricant. Cette évaluation repose sur une cotation de critères définis, permettant de discriminer ces mêmes couples entre eux. Il est ainsi possible de proposer pour chaque couple, une stratégie cohérente et adaptée à la réalisation d'audits et aux contrôles des matières fournies. C'est de cette façon qu'est établi le plan d'audit annuel.

L'analyse de risque des couples excipients/fabricants comprend le risque lié à l'excipient ainsi que le risque lié au fabricant d'excipient.

Il appartient alors à chaque entité pharmaceutique de définir quelle est la stratégie la plus adaptée à ses activités pour réaliser cette analyse d'écart et mettre en œuvre, si nécessaire, un plan d'action pour être en accord avec les exigences réglementaires.

L'approche de gestion des risques pour la planification des audits peut être résumée comme ci-dessous (figure 7). Cette approche est développée dans cette partie.

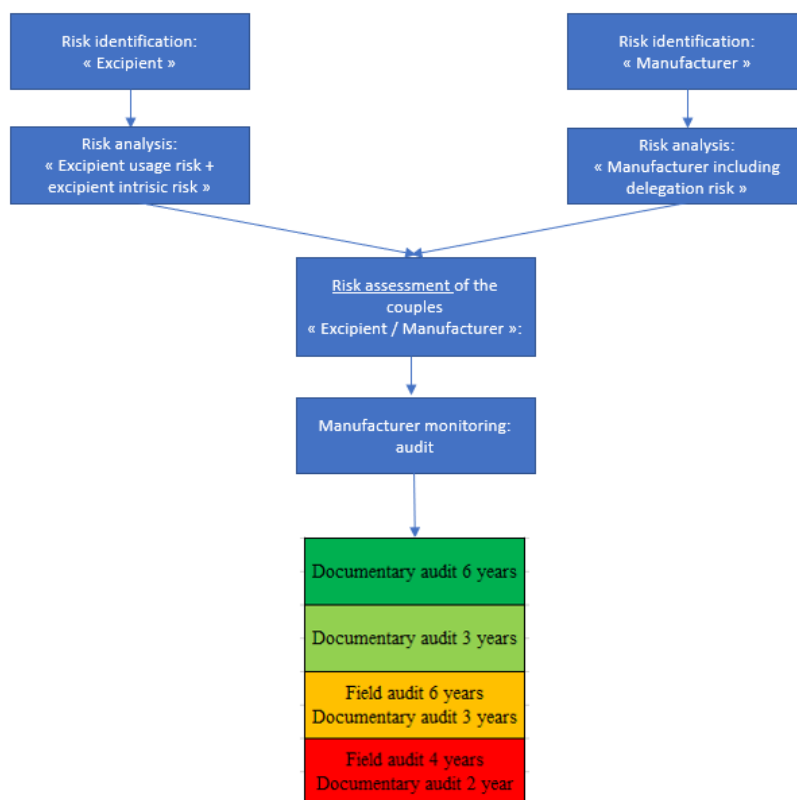


Figure 7 : Aperçu de l'approche de gestion des risques

Sur la base des exigences de la ligne directrice et du système qualité en place, les différents critères retenues ainsi que leurs cotations sont détaillés ci-dessous :

- **Risque excipient**

Le risque excipient est apprécié d'une part par le risque d'usage et d'autre part par le risque intrinsèque. Il est la somme de ces deux risques. Dans le cas où un risque lié à un excipient peut être classé dans plusieurs catégories, le score le plus élevé sera retenu.

- **Risque excipient lié à l'usage**

Chaque critère est basé sur 2 à 4 niveaux, estimés de 0 à 40 (0 – 10 – 20 – 40).

1.1 Criticité galénique

La criticité galénique repose sur la fonction galénique de l'excipient et ce critère a 3 niveaux :

- **0 point** : Mineur.

Exemple : édulcorant, aromatisant, pigment, agent de verre

- **20 points** : Majeur.

Exemple : Solvant, diluant, lubrifiant, liant

- **40 points** : Critique.

Exemple : Excipients induisant des variations pharmacocinétiques

La fonction galénique de l'excipient est basée sur l'évaluation de la transposition industrielle.

1.2 Forme galénique sous laquelle l'excipient est utilisé

Ce critère repose sur 4 niveaux :

- **0 point** : Forme solide
- **10 points** : Forme liquide
- **20 points** : Forme d'aérosol
- **40 points** : Forme stérile.

Exemple : Acide méthane sulfonique.

1.3 Mélange des excipients

Ce critère est évalué sur 2 niveaux :

- **0 point** : La matière est composée d'un constituant spécifique (autre que le principe actif de la substance et le conditionnement).
- **10 points** : La matière est quantitativement et qualitativement composée au minimum de deux constituants (autres que la substance active et le conditionnement).

Exemple : Arôme orange = agent aromatisant + maltodextrine de maïs.

1.4 Apport journalier

Ce critère d'évaluation est basé sur la fonction galénique de l'excipient : le diluant représente une grande quantité dans un médicament.

Il comprend 2 niveaux :

- **0 point** : L'excipient n'est pas un diluant.
- **20 points** : L'excipient est un diluant.

○ **Risque intrinsèque des excipients**

Chaque critère est basé sur 2 à 4 niveaux, estimés de 0 à 40 (**0** – **10** – **20** – **40**).

2.1 Risque microbiologique

Ce risque est basé sur des études de l'équipe d'évaluation microbiologique du site de production.

Ce critère repose sur 5 niveaux :

- **0 point** : Catégorie I (MRC1) : absence de risque.
- **10 points** : Catégorie II (MRC2) : analyse annuelle à faible risque.
- **20 points** : Catégorie III (MRC3) : analyse par skip test à risque moyen.
- **30 points** : Catégorie IV (MRC4) : analyse systématique de risque moyen.
- **40 points** : Catégorie V (MRC5) : risque élevé / spécification réduite / analyse systématique.

2.2 Risque nitrosamines

Les produits de départ dans la formation des N-nitrosamines sont des substances nitrosantes telles que les nitrites et les amines nitrosables, présents dans de nombreuses zones de l'environnement humain.

- **0 point** : Risque faible
- **20 points** : Présence de nitrites. Le niveau de nitrites dans les excipients est une cause fondamentale de formation de nitrosamines dans le produit semi-fini.
- **40 points** : Risque élevé. L'excipient est utilisé dans les produits semi-finis à risque de nitrosamines.

2.3 Conditions spécifiques de stockage

Ce critère repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : Les recommandations du fabricant pour l'excipient, sur l'état, la conservation, le stockage et le transport ne présentent aucune restriction.
- **10 points** : Les recommandations du fabricant pour l'excipient, sur l'état, la conservation, le stockage et le transport présentent des restrictions.

L'évaluation de ce critère est basée sur le cahier des charges du laboratoire pharmaceutique X et sur les spécifications du fabricant.

2.4 BSE /TSE

Le certificat de conformité BSE/TSE est demandé aux fabricants d'excipients.

Ce critère repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : Présence : le certificat de conformité a été fourni.
- **20 points** : Absence : le certificat de conformité n'a pas été fourni.

2.5 Relevés impuretés

Les 3 certificats de conformité suivants sont demandés aux fabricants d'excipients :

- ✓ Pesticides,
- ✓ Solvants résiduels (ICH Q3C),
- ✓ Catalyseurs métalliques (ICH Q3D).

Ce critère repose sur 3 niveaux :

- **0 point** : Tous les certificats de conformité demandés ont été fournis.
- **20 points** : Un certificat de conformité est manquant.
- **40 points** : Deux ou plusieurs certificats de conformité sont manquants.

2.6 Environnement de fabrication

Ce critère repose sur 3 niveaux :

- **0 point** : La ligne de fabrication de l'usine est dédiée à un seul produit.
- **10 points** : La ligne de fabrication de l'usine n'est pas dédiée à un seul produit.

Cependant, le système de gestion de la qualité comprend la vérification de l'efficacité du nettoyage de l'équipement.

- **40 points** : La ligne de fabrication de l'usine n'est pas dédiée à un seul produit. De plus, le système de gestion de la qualité n'inclut pas la vérification de l'efficacité du nettoyage de l'équipement ; Ou, il n'y a pas d'informations sur l'environnement de fabrication.

2.7 Environnement de conditionnement

Ce critère repose sur 3 niveaux :

- **0 point** : La ligne de conditionnement de l'établissement est dédiée à un seul produit.

- **10 points** : La ligne de conditionnement de l'usine n'est pas dédiée à un seul produit. Cependant, le système de gestion de la qualité comprend la vérification de l'efficacité du nettoyage des équipements.

- **40 points** : La ligne de conditionnement de l'usine n'est pas dédiée à un seul produit. En outre, le système de gestion de la qualité n'inclut pas la vérification de l'efficacité du nettoyage des équipements ; Ou, il n'y a aucune information sur l'environnement de conditionnement.

2.8 Stabilité des excipients

Ce critère est basé sur la période de retest de l'excipient et sur la base des spécifications du laboratoire pharmaceutique X.

- **0 point** : La période de retest est supérieure à 36 mois.
- **10 points** : La période de retest est comprise entre 12 et 36 mois.
- **20 points** : La période de retest est inférieure à 12 mois.

2.9 Nombres de sites utilisant l'excipient

Ce critère est basé sur les excipients du laboratoire pharmaceutique et repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : L'excipient est utilisé par 1 ou 2 sites.
- **40 points** : L'excipient est utilisé par plus de 2 sites.

○ **Cotation de l'analyse de risque « excipient »**

La note finale pour chaque excipient est mesurée en additionnant le score de chaque critère.

- **Risques fabricant (incluant le risque lié à la mise en place d'une délégation)**

○ **Risque fabricant**

Chaque critère est basé sur 2 à 4 niveaux, estimés de **0** à **80**.

3.1 Complexité de la chaîne d'approvisionnement

Ce critère repose sur 3 niveaux :

- **0 point** : Le fabricant est à la fois fournisseur et en charge des opérations de conditionnement.
- **10 points** : Le fabricant réalise seulement les opérations de conditionnement mais n'est pas le fournisseur.
- **20 points** : Le fabricant ne réalise pas les opérations de conditionnement et n'est pas le fournisseur.

3.2 Niveau de qualité du fabricant

Le niveau de qualité d'un fabricant est apprécié par le biais d'informations collectées lors de l'audit (sur site ou documentaire) ou via l'évaluation du rapport d'audit. Ce score est reporté du formulaire d'évaluation (décrit en 3.1.3.3) suite à l'audit.

Ce critère repose sur 4 niveaux :

- **0 point** : ≥ 90 % (très bien)
- **20 points** : ≥ 80 % (bon)
- **40 points** : ≥ 50 % (moyen)
- **80 points** : Pas de réponse ou score $< 50\%$ (insuffisant)

3.3 Historique de qualité

L'historique de qualité de la matière tient compte du nombre d'écarts/défauts critiques pour l'excipient au cours des 12 derniers mois. Les informations relatives à l'historique qualité doivent être fournis par chaque site afin d'être collecté par le Groupe.

A l'issue de l'exercice fiscal (fin septembre N), chaque usine pharmaceutique du Groupe X communique le nombre d'incidents qualité reçus au cours de l'année écoulée afin de mettre à jour la base de données (début octobre N-1 à fin septembre N).

Ce critère repose sur 3 niveaux :

- **0 point** : Le fabricant n'a présenté aucun incident qualité, induisant un risque pour la sécurité des patients, lors du dernier exercice.
- **20 points** : Le fabricant a présenté un incident qualité, induisant un risque pour la sécurité des patients, mais pas d'anomalie critique lors du dernier exercice.

- **50 points** : Le fabricant a présenté au minimum un incident critique, ou plus d'un incident majeur, lors du dernier exercice ; ou bien le couple « excipient /fabricant » n'a pas d'historique qualité (exemple : un nouveau fabricant).

3.4 Agrément qualité

Ce critère repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : Un accord qualité est en place et en cours d'utilisation.
- **20 points** : Il n'y a pas d'accord qualité, ou il n'est pas utilisé.

3.5 Zone ICH

Ce critère est basé sur la localisation géographique et comporte 2 niveaux :

- **0 point** : Le produit est fabriqué dans un pays reconnaissant l'ICH (Europe, Brésil, Suisse, États-Unis, Singapour, Turquie, Canada, Chine, République de Corée, Japon et Taïwan).
- **10 points** : Le produit n'est pas fabriqué dans la zone ICH.

○ **Risque de délégation**

La délégation d'échantillonnage et la délégation de contrôle sont prises en compte dans le risque. Le résultat le plus défavorable est toujours pris en compte dans le cas où les sites utilisant cette matière n'appliqueraient pas tous le même niveau de délégation.

3.6 Délégation d'échantillonnage

Ce critère repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : Une délégation d'échantillonnage n'est pas effectuée par le fabricant.
- **20 points** : Une délégation d'échantillonnage est effectuée par le fabricant.

3.7 Délégation de contrôle

Ce critère repose sur 2 niveaux :

- **0 point** : Une délégation de contrôle n'est pas effectuée par le fabricant.
- **40 points** : Une délégation de contrôle est effectuée par le fabricant.

○ Cotation de l'analyse de risque « fabricant incluant la délégation »

La notation finale du « fabricant incluant le risque de délégation » est mesurée en additionnant le score de chaque critère.

3.1.2.2 Intégration et prise en compte du score d'audit

L'ancienne analyse de risque existante n'intégrait pas le résultat du dernier audit du fabricant d'excipient. La prise en compte d'un score d'audit passe par le biais de la création d'un formulaire d'évaluation (développé en 3.1.3.3) permettant d'évaluer le niveau de qualité d'un fabricant par l'évaluation des informations collectées lors de l'audit (sur site ou documentaire) ou via l'évaluation du rapport d'audit.

Ce critère précédemment décrit est appelé « niveau qualité du fabricant » dans l'analyse de risque.

3.1.2.3 Amélioration de la matrice existante

La classification du couple « excipient/fabricant » se fait selon 2 axes :

L'axe des abscisses représente le score total pour l'excipient (maximum possible 400 points) et l'axe des ordonnées représente le score total pour le fabricant, y compris le risque de délégation (maximum 240 points possibles).

Le score total est obtenu en multipliant le score du risque excipient par le score du risque fabricant, ceci afin de discriminer de façon cohérente les matières entre elles.

Le résultat de ce produit peut être aujourd'hui de 96 000 points maximum :

Les quarante pour cent les plus élevés sont considérés comme des couples « **à haut risque** ».

Les trente pour cent suivants sont considérés comme des couples « **à risque moyen** ».

Les quinze pour cent suivants sont considérés comme des couples « **à faible risque** ».

Les quinze pour cent suivants sont considérés comme des couples « **à très faible risque** ».

Ce découpage du niveau de risque associé au score de l'analyse de risque du couple est représenté ci-dessous (figure 8) :

Documentation audit 6 years	0/15%
Documentation audit 3 years	16/30%
Field audit 6 years Documentation audit 3 years	31/60%
Field audit 4 years Documentation audit 2 years	61/100%

Figure 8 : Découpage du niveau de risque lié au score du couple

En fonction du score du risque excipient et du risque fabricant, une matrice permet de définir une périodicité et la nature des audits à réaliser afin de construire le plan d'audit annuel. De plus, selon le niveau de risque du couple excipient/fabricant, une délégation de contrôles et de prélèvements avec le fabricant peut être envisagée.

Cela peut également être représenté comme ci-dessous (figure 9) :

Risk Manuf (Incl. Delegation risk)	240	0	4800	9600	14400	19200	24000	28800	33600	38400	43200	48000	52800	57600	62400	67200	72000	76800	81600	86400	91200	96000
	220	0	4400	8800	13200	17600	22000	26400	30800	35200	39600	44000	48400	52800	57200	61600	66000	70400	74800	79200	83600	88000
	200	0	4000	8000	12000	16000	20000	24000	28000	32000	36000	40000	44000	48000	52000	56000	60000	64000	68000	72000	76000	80000
	180	0	3600	7200	10800	14400	18000	21600	25200	28800	32400	36000	39600	43200	46800	50400	54000	57600	61200	64800	68400	72000
	160	0	3200	6400	9600	12800	16000	19200	22400	25600	28800	32000	35200	38400	41600	44800	48000	51200	54400	57600	60800	64000
	140	0	2800	5600	8400	11200	14000	16800	19600	22400	25200	28000	30800	33600	36400	39200	42000	44800	47600	50400	53200	56000
	120	0	2400	4800	7200	9600	12000	14400	16800	19200	21600	24000	26400	28800	31200	33600	36000	38400	40800	43200	45600	48000
	100	0	2000	4000	6000	8000	10000	12000	14000	16000	18000	20000	22000	24000	26000	28000	30000	32000	34000	36000	38000	40000
	80	0	1600	3200	4800	6400	8000	9600	11200	12800	14400	16000	17600	19200	20800	22400	24000	25600	27200	28800	30400	32000
	60	0	1200	2400	3600	4800	6000	7200	8400	9600	10800	12000	13200	14400	15600	16800	18000	19200	20400	21600	22800	24000
	40	0	800	1600	2400	3200	4000	4800	5600	6400	7200	8000	8800	9600	10400	11200	12000	12800	13600	14400	15200	16000
	20	0	400	800	1200	1600	2000	2400	2800	3200	3600	4000	4400	4800	5200	5600	6000	6400	6800	7200	7600	8000
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400
	Risk Excipient																					
	"Starting material" monitoring plan																					

Figure 9 : Matrice d'évaluation et contrôle du risque « excipient/fabricant »

Chaque couple « excipient/fabricant » est titulaire d'un score basé sur l'analyse des risques. Celui-ci permet ainsi d'attribuer à chaque couple non seulement une fréquence d'audit mais aussi un type d'audit à réaliser. La classification des couples « excipient/fabricant » permet la mise en place d'un plan de surveillance, adapté au niveau de risque. Selon les cas, ce plan peut inclure : un audit documentaire et/ou un audit sur site.

Risque très faible : Audit documentaire tous les 6 ans

Risque faible : Audit documentaire tous les 3 ans

Risque moyen : Audit sur site tous les 6 ans et Audit documentaire tous les 3 ans

Risque élevé : Audit sur site tous les 4 ans et Audit documentaire tous les 2 ans

Cette évaluation des risques permet d'émettre le « Programme d'Audit Annuel » concernant le risque « excipient » et le risque « fabricant » incluant le risque de délégation. Ce plan d'audit intègre les audits documentaires et les audits sur site en tenant compte de la date du dernier audit effectué.

En effet, l'objectif est d'avoir un score le plus faible possible. Les scores de risque pour chaque excipient du Groupe sont ensuite filtrés par ordre de priorité croissante. La stratégie d'audit commune d'un fabricant est toujours choisie parmi le produit à risque le plus élevé.

Les sites de fabrication d'excipients qui produisent plus d'un excipient utilisé par les sites pharmaceutiques doivent englober tous les matériaux produits par les sites fabricant.

Dans le cas où un risque lié à un excipient peut être classé dans plusieurs catégories, la plus élevée sera retenue. Le programme d'audit et l'évaluation des risques associés sont communiqués aux sites dès qu'ils sont émis au début de chaque exercice fiscal. A la fin de l'exercice, une clôture du programme d'audit est également communiquée aux sites. Il est disponible sur le Sharepoint partagé, accessible à l'ensemble des sites.

En conclusion, l'ensemble des critères de l'analyse de risque, décrit ci-dessus, sont formalisés et présentés comme ci-dessous (figure 10) :

EXCIPIENT RISK: USAGE RISK								EXCIPIENT RISK: INTRINSIC RISK														
Galenic criticality		Dosage form		Mixing of excipients		Daily intake		TOTAL SCORING EXCIPIENT USAGE RISK	Risk microbiologic		Nitrosamines risk		Specific storage conditions		Manufacturing			Packaging			TOTAL SCORING EXCIPIENT INTRINSIC RISK	TOTAL SCORING EXCIPIENT RISK
Galenic criticality	Points Minor : 0 Major : 20 Critical : 40	Dosage form	Points Solid : 0 Liquid : 10 Aerosol : 20 Sterile : 40	Mixing of excipients	Points No : 0 Yes : 10	Daily intake	Points Other : 0 Diluent : 20		Risk microbiologic	Points : MRC1 : 0 MRC2 : 20 MRC3 : 20 MRC4 : 30 MRC5 : 40	Nitrosamines risk Daflon, Vastarel + (Trivastal)	Nitrites risk	Points Low risk : 0 Nitrites risk : 20 Nitrosamines risk : 40	Specific storage conditions	Points No : 0 Yes : 10	Verification of the cleaning effectiveness	Dedicated line	Points Dedicated line + cleaning validation : 0 Multi-products + Cleaning effectiveness or Dedicated line without cleaning validation : 10 Multi-products or No info : 40	Verification of the cleaning effectiveness	Dedicated line		

SUPPLIER MANUFACTURER RISK										DELEGATION RISK													
Supply Chain complexity			Quality level of manufacturer			Quality Historical Major & Critical Deviation			Quality Agreement in place/in use			ICH Zone (Manufacturer)		TOTAL SCORING SUPPLIER MANUFACTURER RISK	Sampling delegation		Control delegation		TOTAL SCORING DELEGATION RISK	CONCLUSION			
Manufacturer	Packer	Supplier	Points Manufacturer-Packer-Supplier : 0 Manufacturer-Packer-Supplier : 10 Manufacturer-Packer-Supplier : 20	Last audit date	Score of the last audit	Points ≥90 % (very good): 0 ≥80 % (good): 20 ≥50 % (average): 40 No answer or score <50% (insufficient): 80	Major Deviations	Critical Deviation	Points Major deviation = 1 : 20 Major deviations > 1 : 50 Critical deviation(s) ≥ 1 : 50	Quality agreement reference	Quality Agreement in place/in use	Points Yes : 0 No : 20	ICH Zone (Manufacturer)		Points ICH-recognizing country : 0 Not manufacturered in ICH zone : 10	Sampling delegation	Points No : 0 Yes : 20	Control delegation		Points No : 0 Yes : 40	TOTAL SCORING COUPLE EXCIPIENT - MANUFACTURER	"Starting material" Monitoring plan	Last audit date

Figure 10 : Extraction de l'analyse de risque des fabricants d'excipients

3.1.3 Mise en place d'un système d'évaluation des audits documentaires et des audits sur site

Lors de la vie du contrat, le donneur d'ordre va procéder à des audits lui permettant d'évaluer la bonne application des normes qualités attendues. Suite à cet audit, l'entreprise fournit un plan d'action (le CAPA plan), dont le donneur d'ordre, et plus particulièrement sa Direction Qualité, veillera au bon suivi.

La procédure de gestion des audits des fabricants d'excipients a été mise à jour afin d'intégrer les évolutions proposées suite à la modification de l'analyse de risque.

Cette procédure est partagée et appliquée par l'ensemble des sites du laboratoire pharmaceutique X et explique comment évaluer le niveau de qualité d'un fabricant de matières premières. Elle décrit l'organisation des audits excipients du Groupe (flux de collecte des données du produit et système qualité du site) et intègre le questionnaire d'audit ainsi que le formulaire d'évaluation d'audit.

3.1.3.1 *Processus général des audits du Groupe*

Le niveau de qualité du fabricant est évalué à travers des audits qui peuvent être réalisés sur site ou à travers un questionnaire. Il existe 2 types d'audits :

- Audit sur site qui peut-être :
 - Sous-traité à un auditeur externe qui réalise l'audit pour le compte du Groupe
 - Réalisé par un auditeur interne au groupe pharmaceutique.

Le rapport d'audit et le plan CAPA acceptés sont transmis à la Direction Qualité du Groupe qui évalue le système qualité du fabricant d'excipient à l'aide du questionnaire d'évaluation. Toute la documentation fournie, ainsi que le CAPA plan et le questionnaire d'évaluation, sont archivés dans la base de données située sur le Sharepoint et une mise à jour des informations de la base de données excipients est effectuée.

- L'audit documentaire : un questionnaire d'audit est adressé au fabricant par la Direction Qualité du Groupe.

L'intégralité de la documentation reçue est ensuite transmise au site en charge de l'évaluation des réponses du fabricant. L'évaluation doit être effectuée dans un délai d'un mois après réception de la documentation. Le résultat est intégré à l'analyse des risques avec la date de clôture de l'audit.

Toute la documentation fournie et le questionnaire d'évaluation sont archivés sur le Sharepoint et une mise à jour des informations de la base de données des excipients est effectuée.

Le processus général est disponible en annexe 2.

3.1.3.2 *Questionnaire d'audit pour les fabricants d'excipients pharmaceutiques*

Le but du questionnaire d'audit (annexe 3) est de collecter des informations qui permettront au Groupe d'évaluer le niveau de qualité du fabricant.

Ce questionnaire est un modèle type. Le laboratoire pharmaceutique peut accepter de recevoir un questionnaire équivalent émis par l'IPEC ou Excipact par exemple.

Il est également possible pour le fabricant de fournir un Excipient Information Package (EIP) pour chaque excipient ou son propre questionnaire.

Le questionnaire fabricant comporte plusieurs parties telles que :

- **Les informations générales** : information sur la matière fournie (nom commercial, nom chimique, taille de l'emballage fournie), informations du site fabricant (nom, adresse, nom du contact et adresse email) et informations du fournisseur (nom, adresse, nom du contact et adresse email).

- **Les informations sur le système qualité** : certifications, traçabilité (système de documentation, dossier de fabrication, revue annuelle produit), personnel, équipement (maintenance, qualification, étalonnage), environnement (certifications, installation SEVESO, surveillance au niveau environnemental), contrôle qualité (échantillons, système de documentation, test de stabilité), relation avec les fabricants (contrôle des matières à réception, audit, etc.). Cette partie du questionnaire tente de couvrir tous les risques éventuels pouvant compromettre la mise à disposition de la matière première et permettant d'avoir une traçabilité de la matière mais également une fiabilité du fabricant.

- **Les informations sur les installations de fabrication** : flux, zone de quarantaine, contrôle de l'environnement. Ceci permet de visualiser les locaux du fabricant, la sécurité mise en œuvre contre la contamination croisée par exemple, les mesures d'hygiène afin d'éviter d'éventuelles contaminations microbiologiques de la matière, dans le but de fiabiliser le fabricant et d'être certain de la qualité et de la sécurité de la matière première.

- **Les informations sur le produit** : ligne de fabrication et packaging dédiée ou non, validation des process de production, qualification des équipements de production, conditions de transport, conditions de stockage permettant de s'assurer que le fabricant stocke ou transporte la matière première dans des conditions optimales. Si la matière première n'est pas stockée sur le site de fabrication, est-elle stockée sur un site avec une température et une humidité régulée ?

- **La liste de documentation qualité matière** : certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne, Drug Master Files, fiche technique, fiche de données de sécurité, certificat d'origine matière, certificat BSE/TSE, certificat OGM, certificat halal, certificat kasher, certificat sans latex, certificat sans lactose, déclaration de contact alimentaire de l'emballage primaire, déclaration d'homogénéité des lots.

Ce questionnaire envoyé aux fabricants d'excipient est indispensable pour l'évaluation du couple excipient/fabricant afin de les classer dans les différents niveaux de criticité et ainsi de pouvoir prévoir un audit documentaire ou un audit sur site au sein d'un des sites.

Le fabricant s'engage sur l'exactitude des données fournies en apposant la date et sa signature.

3.1.3.3 *Création d'un formulaire d'évaluation d'audit*

Le formulaire d'évaluation d'audit (annexe 4) a pour objet d'évaluer le système qualité d'un fabricant d'excipients au travers le questionnaire envoyé et de la documentation fournie à la demande du Groupe. Ce formulaire est applicable pour les audits documentaires et pour l'évaluation des rapports d'audit sur site.

Ce formulaire reprend les principaux chapitres retenus par le Groupe et identifiés comme indispensable pour l'évaluation de la qualité du fabricant d'excipient, conformément aux lignes directrices de 2015.

Ce formulaire comprend 20 items pour lesquels il faut déterminer si le fabricant apporte une réponse satisfaisante ou non. A la suite de cette évaluation, une note en pourcentage est donnée et un niveau de risque est associé à ce fabricant (figure 11). Ce score est intégré dans l'analyse de risque fabricant avec une forte pondération.

<input type="checkbox"/> $\geq 90\%$ →	Very Good
<input type="checkbox"/> $\geq 80\%$ →	Good
<input type="checkbox"/> $\geq 50\%$ →	Average
<input type="checkbox"/> Non answer or score $< 50\%$ →	Insufficient

Figure 11 : Niveau de risque associé au résultat de l'évaluation de l'audit

3.2 Exemple d'élaboration d'un plan d'audit annuel selon le processus défini

A la fin de chaque exercice fiscal (fin septembre), une clôture du programme d'audit est réalisée et le plan d'audit suivant est préparé.

Pour ce faire, une revue périodique annuelle des données est effectuée en amont. Un fichier est alors envoyé à tous les sites de production afin de mettre à jour la base de données avec les matières utilisées par leur site dans le but de renseigner les potentiels incidents qualité survenus sur l'année. Après avoir renseigné et collecté les données des différents sites et sur la base des résultats de l'analyse des risques, les couples excipients/fabricants définis comme les plus à risque ressortent. Ceci permet donc au début de chaque exercice fiscal (début octobre) d'éditer et de formaliser le nouveau programme d'audit.

Lors d'une réunion avec les différents sites de production du laboratoire X et avant la signature du programme d'audit, celui-ci est présenté à l'ensemble des sites pour discussion et les sites pourront alors venir alimenter ce programme d'audit en rajoutant dans les périmètres d'audit des matières utilisées localement et fournies par ce même fabricant.

De plus, une répartition de la charge des évaluations des audits documentaires est réalisée : chaque site de production prend en charge un à deux audits documentaires, en fonction du nombre d'audits documentaires au programme, pour l'évaluation. Le site est alors responsable de l'audit et des relances au fabricant, si des éléments venaient à manquer jusqu'à l'archivage des documents sur le Sharepoint.

3.2.1 Coordination et gestion des audits des excipients par le Groupe

Lorsque le programme d'audit est signé et communiqué, vient ensuite la phase de lancement des demandes d'audit (documentaire ou sur site) aux différents fabricants d'excipients. Les demandes initiales et la communication des documents aux sites en charge de l'évaluation sont coordonnées par la Direction Qualité du Groupe.

La charge de travail et d'évaluation associée aux audits documentaires sont répartis entre les différents sites de production du laboratoire X afin d'avoir à charge au maximum deux audits.

La Direction Qualité du laboratoire prend en charge de la même manière les évaluations des audits sur site via le formulaire d'évaluation présenté dans la partie 3.1.3.3 et l'annexe 4.

3.2.2 Suivi du programme audit : retour d'expérience

Le suivi du programme d'audit est réalisé lors d'une réunion mensuelle avec un représentant Qualité de chaque site, afin d'échanger et de communiquer sur l'avancée du programme d'audit (figure 12) et sur les autres informations utiles pour les différents sites du laboratoire X.

Un tableau de suivi Excel est également disponible avec des indicateurs illustrant l'état d'avancement du programme d'audit en cours.

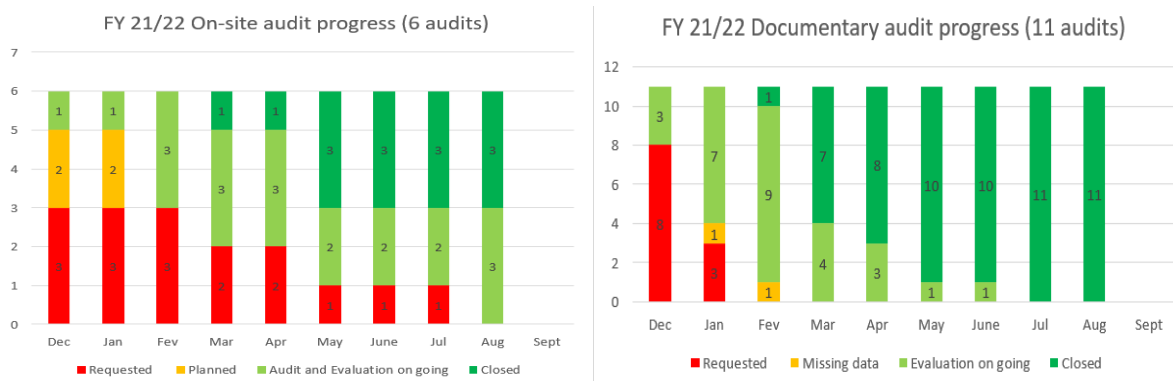


Figure 12 : Exemple de suivi d'avancement du programme d'audit 2021/2022 au mois d'août 2022

Les effets de la standardisation de l'évaluation des audits excipients du Groupe à travers la création d'un modèle ont été mesurés pour l'exercice 2021/2022. Ce formulaire d'évaluation d'audit a été validée par l'ensemble des sites.

Il standardise et améliore la gestion des audits. Cependant, l'intégration des scores d'audit sera réalisée au fur et à mesure de la réalisation des audits puisque l'ensemble des excipients présents dans la base n'ont pas encore tous de score avec ce moyen d'évaluation. En l'absence de score, le critère recevra la cotation la plus défavorable en l'absence d'information permettant d'améliorer le score du partenaire.

3.3 Conclusion

Il appartient à chaque entité pharmaceutique de définir quelle est la stratégie la plus adaptée à ses activités, pour réaliser cette analyse d'écart et mettre en œuvre, si nécessaire, un plan d'action pour être en accord avec les exigences réglementaires.

La gestion de la qualité est une tâche primordiale et en perpétuelle évolution. Il est donc impératif de se doter d'outils permettant de faciliter certaines activités mais également d'uniformiser les pratiques au sein du Groupe. Il est également important de concentrer les ressources sur les éléments présentant les risques les plus élevés.

Enfin, cette base de données, associée à l'analyse de risque, doit être continuellement mise à jour et évoluer en fonction des évolutions réglementaires ou des référentiels. Cette mise à jour de la base de données excipients sur Excel a également apporté une simplification et une centralisation dans la gestion de ces derniers par la Direction Qualité Industrie. Cependant, à terme, cette base de données sera délocalisée vers un Sharepoint permettant une meilleure collaboration entre les sites.

Conclusion

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

L'industrie pharmaceutique est soumise à une réglementation de plus en plus exigeante. Contrairement aux médicaments ou aux substances actives qui sont soumis à un référentiel opposable (BPF partie I et II), les excipients bénéficient d'une approche, au cas par cas, par le laboratoire, avec une logique « risked based », issue de l'ICH Q9. Pour garantir l'efficacité et l'innocuité du produit, il est important de déployer une démarche de sécurisation au travers du management du risque ; ceci afin de sécuriser la chaîne d'approvisionnement et la qualité des matières premières et des articles de conditionnement. La maîtrise de ce cycle passe par la gestion des risques liés aux fabricants d'excipients.

L'application des référentiels existants et la réponse des fabricants aux différentes sollicitations des laboratoires pharmaceutiques dépendent uniquement du bon vouloir des fabricants. De ce fait, la mise en place d'une collaboration avec ces derniers est primordiale.

Le principe de l'évaluation des couples excipient/fabricant est de cibler les fabricants à risque et donc de ceux à auditer en priorité et ainsi, de maîtriser un maximum la qualité de la matière première fournie par le couple fournisseur/fabricant.

En effet, la mise en place d'un système qualité permet de mieux maîtriser les différents processus pouvant impacter la qualité du produit et d'assurer au patient un médicament sûr, efficace et de qualité.

De ce fait, la Direction Qualité Industrie vérifie et questionne les processus de ceux qu'elle audite et doit elle-même remettre en question fréquemment ses pratiques pour s'améliorer continuellement.

Bibliographie

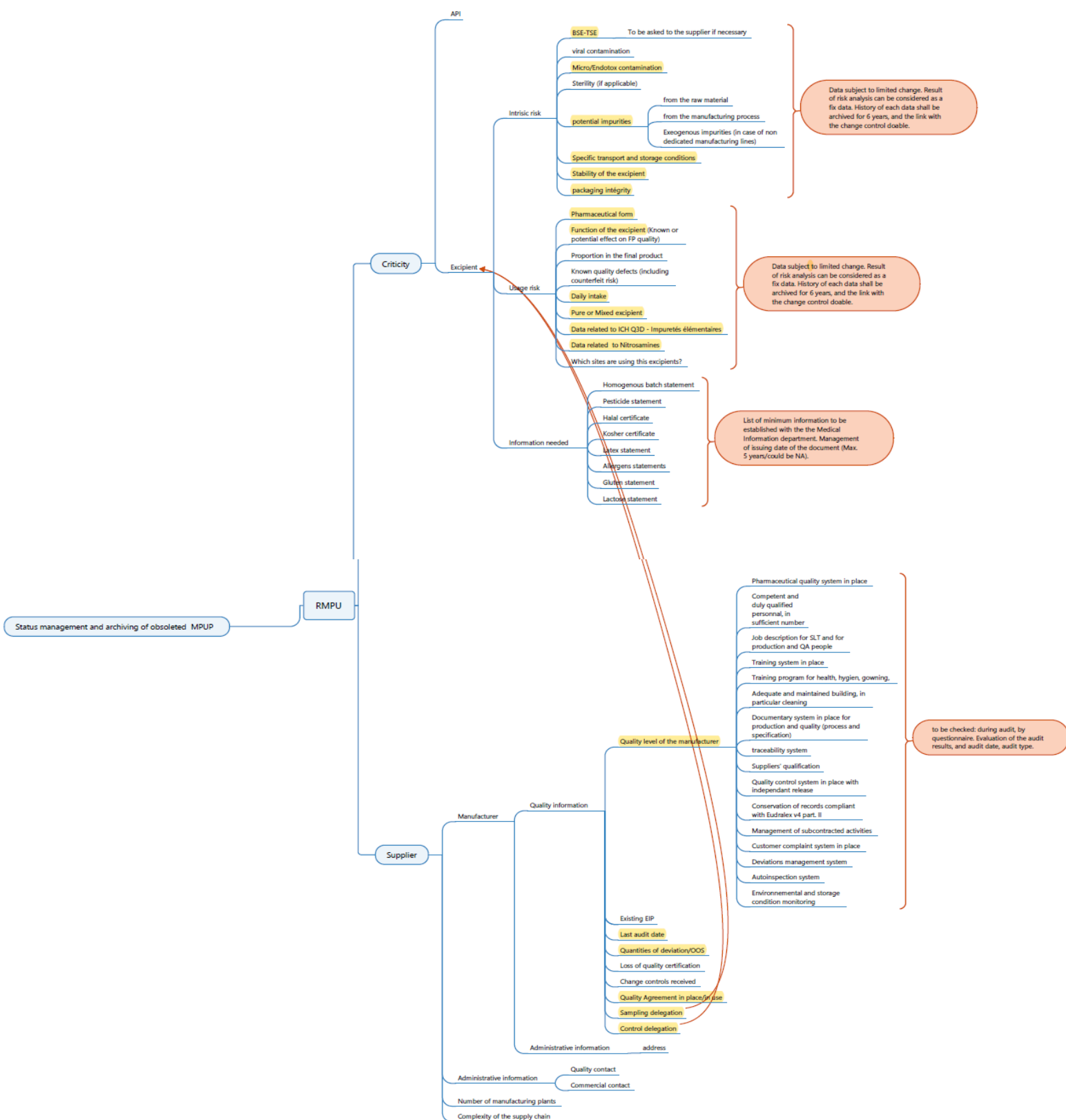
1. ISO 9000:2005(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-3:v1:fr:term:3.2.2>
2. chapitre_1frdefmnd.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf
3. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2007-02-27/
4. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Pharmacopée Européenne (Ph. Eur) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
5. fibustier. Chapitre 6 Les excipients [Internet]. [cité 17 mar 2023]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/fibustier/chapitre-6-l-excipients>
6. Excipients pharmaceutiques | ALFATESTlab [Internet]. [cité 17 mar 2023]. Disponible sur: <https://www.alfatestlab.com/fr/approfondimenti/pharmaceuticaexcipient>
7. Guide technique pour l'élaboration des monographies. 8e édition, 2022. [cité 6 avr 2023].
8. Charoo N. Critical Excipient Attributes Relevant to Solid Dosage Formulation Manufacturing. J Pharm Innov. 22 janv 2019;15. [cité 6 avr 2023].
9. Les excipients et l'utilisation de leurs propriétés physico-chimiques pour la formulation des médicaments [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm>
10. Definition of Pharmaceutical Excipients [Internet]. Pharma Excipients. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/>
11. 20210111-guide-bpf.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf>
12. Taille du marché des excipients pharmaceutiques, part | Rapport (2022 - 27) [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/global-pharmaceutical-excipients-market>
13. Les mots des biosimilaires [Internet]. Biosimilaires. [cité 17 mar 2023]. Disponible sur: <https://cercle-biosimilaires.org/les-mots-des-biosimilaires/>
14. Les excipients à effet notoire - VIDAL [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
15. Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. [cité 6 avr 2023].

16. Public Health [Internet]. 2023 [cité 17 mar 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/index_en
17. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) - ANSM [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-mpup>
18. Actimage. ENA. [cité 8 avr 2023]. PR en gestion des risques. Disponible sur: <https://www.ena.fr/Recherche/Publications/Collection-Les-papiers-de-recherche-de-l-ENA/PR-en-gestion-des-risques>
19. Nouvelle L. Excipients : Un besoin continu d'innovations. 1 nov 2011 [cité 8 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/excipients-un-besoin-continu-d-innovations.N1519647>
20. partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf
21. Topo-Audit.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.classemanager.consulting/wp-content/uploads/2017/11/Topo-Audit.pdf>
22. Tatot S. [Le point sur...] La responsabilité des audits des substances actives à usage pharmaceutique chez le fournisseur. [cité 6 avr 2023]. La lettre juridique, octobre 2009.
23. C-QSE. Les différents types d'audits qualité [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/les-differents-types-d-audits-qualite/>
24. Démarche d'Audit interne du système Qualité - PDF Free Download [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/19397542-Demarche-d-audit-interne-du-systeme-qualite.html>
25. R JDJCZ. ISO 9000 Réalités et perspectives des entreprises marocaines. Mémoire de licence en Sciences économiques - 2006 2005 [cité 17 fév 2023]; Disponible sur: <https://wikimemoires.net/2011/06/etapes-audit-qualite/>
26. Audit Interne [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.qualiteonline.com/dossier-3-audit-interne.html>
27. Decarra A. Audit interne : définition, processus et étapes [Internet]. [cité 17 fév 2023]. Disponible sur: <https://blog.hubspot.fr/sales/audit-interne>
28. dp_admin. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 17 fév 2023]. Pharmacopée européenne : normes de qualité des médicaments. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/pharmacopee-europeenne-normes-de-qualite-des-medicaments/?lang=fr>
29. ISO. 2021 [cité 8 avr 2023]. ISO 9001:2015. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>
30. Updated: IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients - Articles [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/articles/ipec-pqg-gmp-guide.html>
31. Article L5138-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404943

32. Home - Excipact [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.excipact.org/>
33. ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
34. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 17 mar 2023]. Management des risques appliqué à la production pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/qualite-et-controle-des-medicaments-et-autres-produits-de-sante-42642210/management-des-risques-applique-a-la-production-pharmaceutique-pha3050/>
35. C-QSE. AMDEC - Analyse des Modes de Défaillance leurs Effets et leur Criticité [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/methode-amdec/>
36. Définitions : Analyse de l'arbre des défaillances - Fault Tree Analysis (FTA) [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.definition-qualite.com/analyse-de-larbre-des-defaillances.htm>

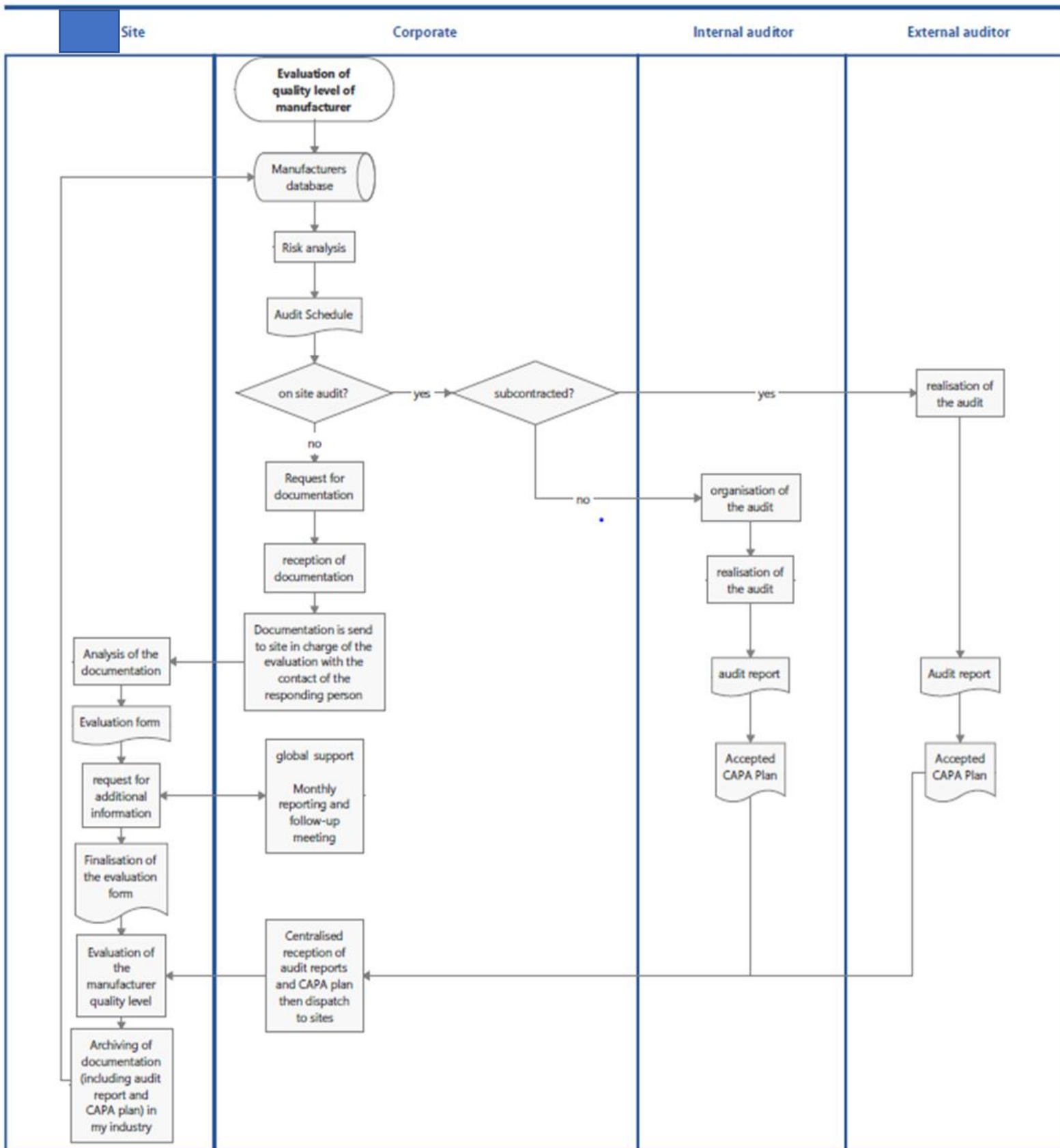
Annexes

Annexe 1 : Cartographie de données de l'analyse de risque



Annexe 2: Processus d'audit excipients du Groupe

Manufacturers Audit



DOCUMENTATION AUDIT QUESTIONNAIRE

For manufacturers of pharmaceutical excipients

The purpose of this document is to assess the manufacturer and product risk for qualification of pharmaceutical excipient. A plant audit may be organized according to the result of the assessment. This questionnaire is a ■■■■■ template. As you should probably have an equivalent document, we are open to receive an equivalent questionnaire issued from IPEC or Excipact for example. It is also possible to provide us with your Excipient Information Package (EIP) for each excipient.

1 GENERAL DETAILS

Raw Material Details	
Trade Name of Material Supplied:	
Pharmacopoeial/Chemical name:	
Pack Size supplied	

Manufacturing site	
Name:	
Address:	
Contact Name:	
Email Address:	

Supplier Details	
Name:	
Office Address:	
Contact Name:	
Email Address:	
Telephone No.:	

2 QUALITY SYSTEM INFORMATION

For each item below, please provide an element supporting your answer

2.1	Do you have a pharmaceutical quality system in place: <input type="checkbox"/> Certification by a regulatory body (FDA, European authority, other...)? <input type="checkbox"/> Other certification (ISO, IPEC, other)? <input type="checkbox"/> Quality manual in place? If yes, please attach a copy of accreditation(s)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.2	Do you have an Employee Training system in place?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.3	Do you have a Deviations and OOS management process?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.4	Do you have a Customer complaint system in place?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.5	Do you have a Change control management SOP, including information to customers?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.6	Do you have a quality control system in place with release independent of production?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.7	Do you have a Documentary system in place for production and quality (process and specification)?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.8	Do you have a defined process for Management of subcontracted activities (if any)?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.9	Do you have a self-inspection system?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.10	Do you have a Supplier's qualification system in place?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.11	Do you have a Traceability system (batch numbering) in place?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.12	What is the proportion of employees working in quality vs. whole production team?%
2.13	Do you have a Job description for Site Leadership Team, Production and QA people?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.14	Do you have a Training program for health, Hygiene and gowning?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.15	Do you have an Adequate and maintained building, in particular cleaning?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.16	Do you have an equipment cleaning and cross contamination control strategy?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.17	Do you have antibiotics, steroids, sensitizing agents, cytotoxic or hormone products on your plant?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.18	Do you have a records control and records retention policy on site?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.19	Is an Environmental and storage condition monitoring in place?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

3 MANUFACTURING FACILITY INFORMATION

3.1	What is the size of the facility? Please attach a map of the site, alternatively a description of the site if a map is not available.	
3.2	Please provide the name of the Head of Quality	
3.3	Please provide the list of products manufactured at the facility	
3.4	Are all manufacturing operations (production, packaging, storage, physical/chemical and microbial analysis) performed at this facility? If not, please providedetails.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

4 PRODUCT INFORMATION

4.1	Has a chemical CEP, issued by the EDQM, been granted to this material? If yes, please attach a copy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.2	Is the manufacturing line dedicated to the product/group of products? ➔ If not, please list all products manufactured on the line Did you implement a cleaning procedure? Is equipment cleaning effectiveness verified?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.3	Is the packaging line dedicated to the product/group of products? ➔ If not, please list all products packed on the line Did you implement a cleaning procedure? Is equipment cleaning effectiveness verified?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.4	Is production process validated and is production equipment qualified?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.5	Can you indicate if the product is manufactured in continuous mode or in batch mode? Can you provide a flow chart with critical points and in-process-control?	<input type="checkbox"/> Continuous <input type="checkbox"/> Batch
4.6	What is the standard size of a batch? Please provide a statement confirming the batch homogeneity	
4.7	How long is the shelf life of the product? Does the expiry date appear on the Certificate of Analysis? Does the expiry date appear on the packaging label?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.8	What are the storage conditions for this product (temperature, humidity, light)?	
4.9	What information appears on the packaging? Please provide a picture	
4.10	Do you perform all analysis described in the European Pharmacopoeia? If not, please indicate analysis realized in skip test	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4.11	Do you use the method from the European Pharmacopoeia for all test? If not, please list all test carried out using an alternative method. Has the alternative method been validated against the European Pharmacopoeia?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

5 QUALITY DOCUMENTATION

For each of the product listed in §1, we thank you for providing a recent version (less than 3 years) of documents from the table below

	Document	Available
5.1	Manufacturer CEP (Request in point 4.1)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

5.2	Manufacturer DMF	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.3	Specificationsheet	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.4	Materialsafety Data Sheet	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.5	Origin statement (animal, vegetal, mineral, synthetic)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.6	BSE/TSE statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.7	Residual solvents statement (ICH Q3C)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.8	GMO statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.9	Elementalimpuritiesstatement (ICH Q3D)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.10	Pesticides statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.11	Halal statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.12	Kosherstatement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.13	Allergensstatement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.14	Latex-free statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.15	Phtalate-free statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.16	Gluten-free statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.17	Lactose-free statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.18	Food contact statement of primary packaging	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.19	Batch homogeneity statement (Request in point 4.6)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.20	Storage conditions statement (temperature, humidity, light)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.21	GMP Self-Assessment / Site Quality Overview	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.22	Nitrosamines statement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5.23	Chinese Drug Master File	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

6 MANUFACTURER DECLARATION

I undersigned(*Name & Position - QA requested*)

confirm the above information is accurate and true.

Date:

Signature:

Annexe 4 : Formulaire d'évaluation d'audit

audit ref : GS

Evaluation of a documentary or an on-site audit of manufacturers of pharmaceutical excipients

The purpose of this document is to assess the quality system of an excipients manufacturer through:

- The documentation provided upon [REDACTED] Group request (documentary audit) or,
- Elements provided in an audit report (on-site audit).

1 GENERAL DETAILS

Raw Material Details	
Trade Name(s) of Material(s) Supplied	
Pharmacopoeial/Chemical name(s)	

The provided documentation or the audit report mentioned the above product(s): Yes ☐ No ☐

If the answer is no, please investigate before going further or justify (end of part2).

Manufacturing site	
Name	
Address	
Contact Name	
Email Address	

The provided documentation or the audit report mentioned the above manufacturer: Yes ☐ No ☐

If the answer is no, please investigate before going further.

General information on product	Comments	Satisfactory answer?
Documentation requested per materials has been received		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

2 MANUFACTURER QUALITY SYSTEM INFORMATION

Point to bechecked	§ in EIP if received	Comments	Satisfactory answer?
Pharmaceutical quality system in place: <input type="checkbox"/> Certification by a regulatory body (FDA, European authority, other...) <input type="checkbox"/> Other certification (ISO, IPEC, other) <input type="checkbox"/> Quality manual in place	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Documentary system in place for production and quality (process and specification)	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Management of subcontractedactivities	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Deviations and OOS management system	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Self-inspection system	Not found		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Change control management SOP, including information to customers	Part II S.3		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Customer complaint system in place	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Supplier's qualification system in place	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Traceability system (batch numbering)	Part I S.5.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Competent and duly qualified personal in sufficient number (> 10% of employees in charge of production)	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Training system in place	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Job description for Site Leadership Team, Production and QA people	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Training program for health, Hygiene and gowning	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Adequate and maintained building, in particular cleaning	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Adequate strategy for equipment cleaning	Part I S.2.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cross contamination control strategy	Part I S.2.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
No production of antibiotics, steroids, sensitizing agents, cytotoxic or hormone products	Part II S.1.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Quality control system in place with independent release	Part II S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Records control and records retention policy on site	Part III S.3.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Environmental and storage condition monitoring	Part III S.2.		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Global score of the provided answers (in % of total):

_____ % (n/20 items)

<input type="checkbox"/> ≥ 90 % →	Very Good
<input type="checkbox"/> ≥ 80 % →	Good
<input type="checkbox"/> ≥ 50 % →	Average
<input type="checkbox"/> Non answer or score < 50 % →	Insufficient

The evaluator can upgrade or downgrade result obtained with the arithmetic evaluation depending of its global perception of the company got during evaluation of the documents or of the audit report.

In case of:

- Critical findings
- Majors findings without satisfactory CAPA plan

the global evaluation shall be "Insufficient" and further actions shall be considered.

In all cases, this decision should be justified and the actions detailed below:

.....
.....

3 XXXXXXXXXX ASSESSMENT

.....
.....

The approval of the manufactured site concerned by this evaluation is / isn't maintained for the manufacture of products listed in §1.

Name:
Position (QA):
Date:..... Signature:.....

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Sybille de La Motte

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

Sybille de La Motte



Faculté de pharmacie
Philippe-Maupas

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21503661

N° Thèse : 19

Nom et Prénom : de LA MOTTE Sybille

Sujet :

Les excipients au sein d'un groupe pharmaceutique international :

Gestion coordonnée des audits entre différents sites de production au moyen de l'analyse de risque.

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Jackie VERGOTE

DocuSigned by:
A blue ink signature of Jackie VERGOTE.
74F5974ABB05458...

26 June 2023

François LAFFONT

DocuSigned by:
A blue ink signature of François LAFFONT.
720998BA18CA490...

26 June 2023

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

A large, stylized blue ink signature of Pr Denys BRAND.

TITRE DE LA THÈSE

Les excipients au sein d'un groupe pharmaceutique international :
Gestion coordonnée des audits entre différents sites de production au moyen de l'analyse de risque.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les excipients pharmaceutiques ont un rôle essentiel dans la composition des médicaments.

Si avant mars 2015 aucune réglementation n'imposait une gestion formalisée des excipients, depuis l'arrivée de la directive européenne 2015/C95/02, les autorités européennes imposent aux industries pharmaceutiques de renforcer leur maîtrise de la chaîne d'approvisionnement des excipients.

Les industries pharmaceutiques sont dans l'obligation de déployer une démarche de sécurisation de la qualité des excipients à travers le management du risque. L'objectif est de classer chaque excipient ainsi que son fabricant en fonction d'un niveau de risque.

L'application des référentiels existants et la réponse des fabricants aux différentes sollicitations des laboratoires pharmaceutiques, dont les audits, dépendent uniquement du bon vouloir des fabricants d'excipients. De ce fait, la mise en place d'une collaboration avec ces derniers est essentielle afin de leur faire accepter les guides normatifs tel que celui proposé par l'IPEC.

La mise en place d'une stratégie de gestion et d'évaluation des fabricants d'excipients, en uniformisant les pratiques d'un groupe, permettent de concentrer les efforts et les ressources qualifiées là où les risques sont les plus élevés. L'utilisation d'outils transversaux permet également la coordination et la mutualisation des audits au sein d'un groupe.

L'objectif de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir non seulement la qualité des médicaments mais également celle de toutes les activités pharmaceutiques visant à produire une spécialité qui allie la qualité, la sécurité et l'efficacité.

**MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON
AVEC LABIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY**

#Excipient #Matière Première #Fournisseur #Fabricant #Analyse de risque #Audit #Gestion du risque
#Qualité #Système Qualité Pharmaceutique #Réglementation

JURY

PRÉSIDENT : Pr Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours

MEMBRES :

Dr Jackie VERGOTE, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie de Tours

Dr François LAFFONT, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité Industrie - Les Laboratoires Servier

Dr Mathilde CHRISTOPHE, Pharmacien, Affaires Règlementaires Internationales - Guerbet

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mardi 2 mai à la Faculté de pharmacie de Tours