

Direction de l'inspection
Pôle Inspection des Produits Pharmaceutiques
et Lutte contre les Fraudes

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : gestion des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) par les établissements pharmaceutiques fabricants de produits finis (PF)

Résumé :

La qualité des médicaments à usage humain repose sur plusieurs paramètres dont la maîtrise de la qualité intrinsèque des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Dans un contexte de mondialisation de la fabrication des MPUP, la maîtrise des sources d'approvisionnements est un enjeu majeur.

Pour faire suite à des manquements observés en matière de gestion des fournisseurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques fabricants de PF (médicaments), une campagne d'inspections a été diligentée, par la Direction de l'Inspection de l'ANSM, sur la présente thématique en fin d'année 2015.

Cette campagne qui a porté sur une quinzaine d'établissements pharmaceutiques fabricants de produits finis s'est déroulée autour de trois thématiques : recueil de données relatives à la gestion des fournisseurs de MPUP et analyse de ces données, vérification de la conformité aux référentiels, état des lieux par rapport à la mise en place de futurs référentiels.

Cette campagne d'inspections a mis en évidence que la gestion des fournisseurs de MPUP est globalement satisfaisante. Il est apparu toutefois que les modalités de gestion des fournisseurs de MPUP varient d'un établissement fabricant de PF à un autre. Cette gestion est mieux appréhendée lorsqu'il s'agit de principes actifs plutôt que d'excipients et des efforts restent à fournir dans la rédaction des cahiers des charges (client/fournisseur) et la réalisation des audits correspondants chez les fournisseurs.

MOTS-CLES : inspection, matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), fournisseur, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), audit, cahier des charges (CDC) , certification, achat, principe actif, excipient.

La qualité des médicaments à usage humain repose sur plusieurs paramètres dont la maîtrise de la qualité intrinsèque des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Dans un contexte de mondialisation de la fabrication des MPUP, la maîtrise des sources d'approvisionnements est un enjeu majeur.

Pour faire suite à des manquements observés en matière de gestion des fabricants / distributeurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques fabricants de PF, une campagne d'inspections a été diligentée, par la Direction de l'Inspection de l'ANSM, sur la présente thématique en fin d'année 2015.

Parallèlement, le chapitre 5 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) n° 2014/1 bis était en cours de modification pour la gestion des fabricants et des distributeurs de substances actives et d'excipients. La version ainsi modifiée des BPF, n°2015/12 bis, est entrée en vigueur par publication au Journal officiel de la République française du 29 janvier 2016 (postérieurement à la campagne d'inspections). Par ailleurs, les « lignes directrices du 19 mars 2015¹ 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 » ont fait l'objet de la décision du 30 décembre 2016 du Directeur Général de l'ANSM. Celles-ci précisent notamment que les excipients de médicaments à usage humain autorisés devraient faire l'objet d'une évaluation du risque.

Ainsi cette campagne d'inspections s'est orientée autour de trois axes principaux :

- L'examen des données obtenues des établissements inspectés concernant leurs sources d'approvisionnement agréées,
- L'étude des méthodologies de gestion des fabricants / distributeurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques fabricants de PF et la vérification du degré de conformité de ces derniers vis-à-vis des référentiels en vigueur,
- L'analyse de l'état d'avancement des établissements pharmaceutiques fabricants de PF pour la mise en place des futures exigences.

1. Présentation de la campagne d'inspections

De manière à situer le contexte, il est nécessaire de définir, au préalable, les différents acteurs de la fabrication d'un produit fini. Schématiquement, l'établissement pharmaceutique fabricant de PF s'approvisionne auprès de fabricants de MPUP (directement ou indirectement via un distributeur), en vue de fabriquer un médicament, pour son propre compte ou pour celui d'un donneur d'ordre.

¹ Les lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

Quatorze établissements, toute forme pharmaceutique confondue, ont été sélectionnés de façon aléatoire parmi un répertoire d'environ 150 établissements pharmaceutiques fabricants de PF autorisés en France par l'ANSM. Ont été exclus les établissements fabricants limités au conditionnement, à la libération ou au contrôle qualité ainsi que les fabricants de produits homéopathiques, radiopharmaceutiques et de gaz médicaux. Parmi les 14 établissements inclus, 2 établissements fabriquent uniquement des médicaments stériles, 8 uniquement des médicaments non stériles et 4 fabriquent les deux types de produits. Par ailleurs, 9 établissements du panel ont une activité de fabrication dédiée à 100% au façonnage.

La campagne d'inspections s'est déroulée entre le 9 novembre 2015 et le 9 mars 2016, selon les procédures en vigueur à la Direction de l'Inspection.

Au cours de ces inspections, il a été demandé aux établissements fabricants de PF de transmettre un ensemble de données relatives aux substances actives et aux excipients qu'ils mettent en œuvre. Ces données déclaratives concernent notamment les fabricants / distributeurs des MPUP, l'existence de cahiers des charges, de rapports d'audits des fabricants / distributeurs de ces MPUP et la répartition des responsabilités des différents acteurs, le cas échéant (entre les fabricants de PF et leurs donneurs d'ordre).

2. Etude de données relatives aux fabricants de MPUP

D'après les données recueillies, le nombre moyen de fabricants / distributeurs de MPUP agréés par fabricant de PF est de 88 [18 ; 183] pour un nombre moyen de MPUP utilisées par fabricant de PF de 139 [33 ; 382]. Plus précisément, le nombre moyen de fabricants / distributeurs de principes actifs avec lesquels traite le fabricant de PF est de 34 [7 ; 78] pour un nombre moyen de principes actifs utilisés par fabricant de PF de 52 [9 ; 163].

2.1 Données relatives aux cahiers des charges (CDC)

Concernant les MPUP type principes actifs :

Les fabricants de PF ont établi un cahier des charges valide avec en moyenne 72% [23 ; 100] des fabricants / distributeurs de principes actifs. On remarque que 3 types de partage des responsabilités sont observés dans les CDC : la responsabilité peut être exclusivement portée par le fabricant de PF ou par le donneur d'ordre ou bien partagée entre fabricant de PF et le(s) donneur(s) d'ordre ; cf. figure 1.

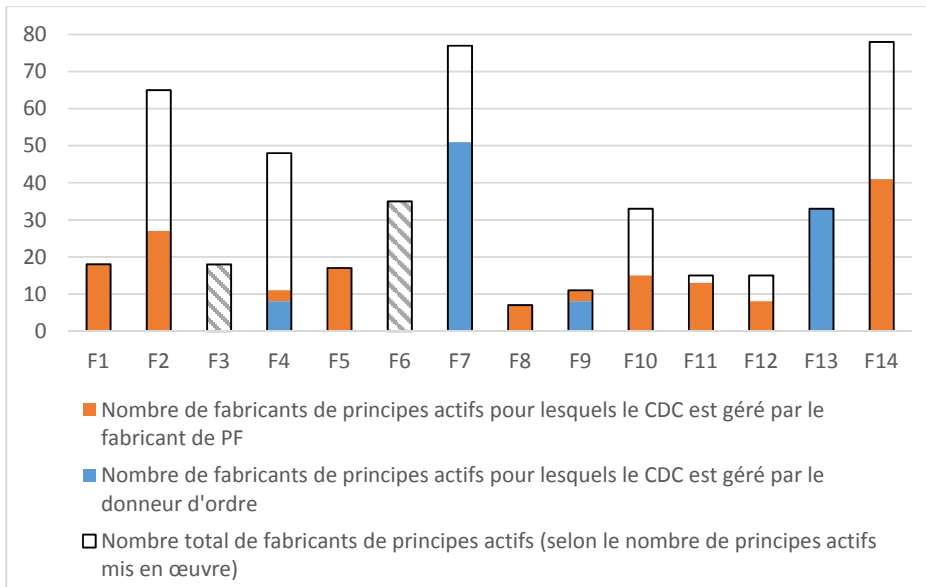


Figure 1 : Les modalités de gestion des CDC avec les fabricants / distributeurs de principes actifs

Concernant les MPUP type excipients :

Les fabricants de PF ont établi un CDC valide avec en moyenne 46% [0 ; 100] des fabricants / distributeurs d'excipients. On remarque que les CDC relatifs à l'approvisionnement d'excipients sont majoritairement établis entre le fabricant de PF (et non le donneur d'ordre) et le fabricant / distributeurs d'excipients ; cf. figure 2.

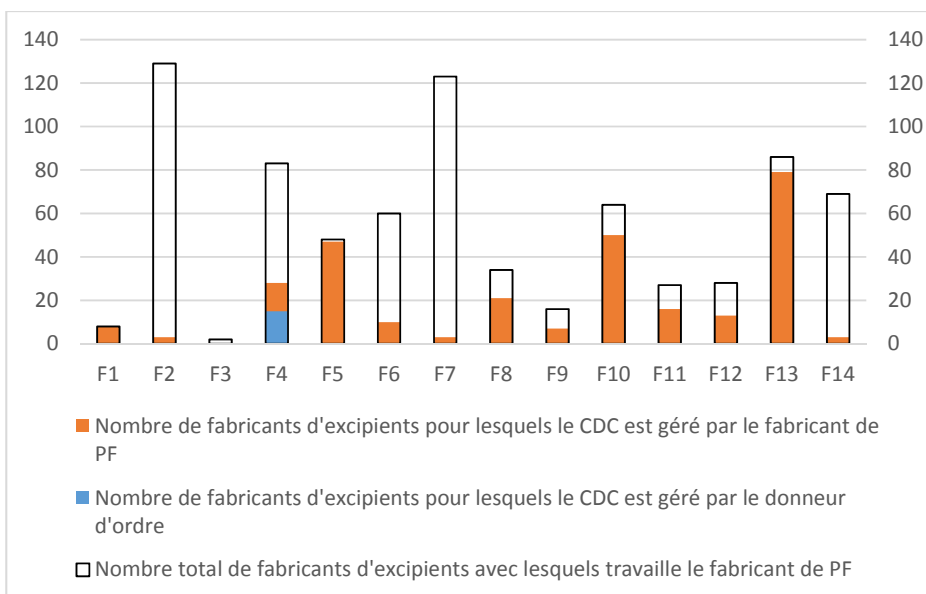


Figure 2 : Les modalités de gestion des CDC avec les fabricants / distributeurs d'excipients

2.2 Données relatives aux audits

Dans le cadre de cette étude, ont été pris en compte les audits des fabricants de MPUP et des distributeurs ; cf. figure 3.

Concernant les fabricants de MPUP type principes actifs :

Les fabricants / distributeurs de principes actifs sont régulièrement suivis : en moyenne ils sont audités pour 84% [35;100] d'entre eux. Dix établissements fabricants de PF de l'étude ont audité plus de 90% de leurs fabricants / distributeurs de principes actifs ; cf. figure 3.

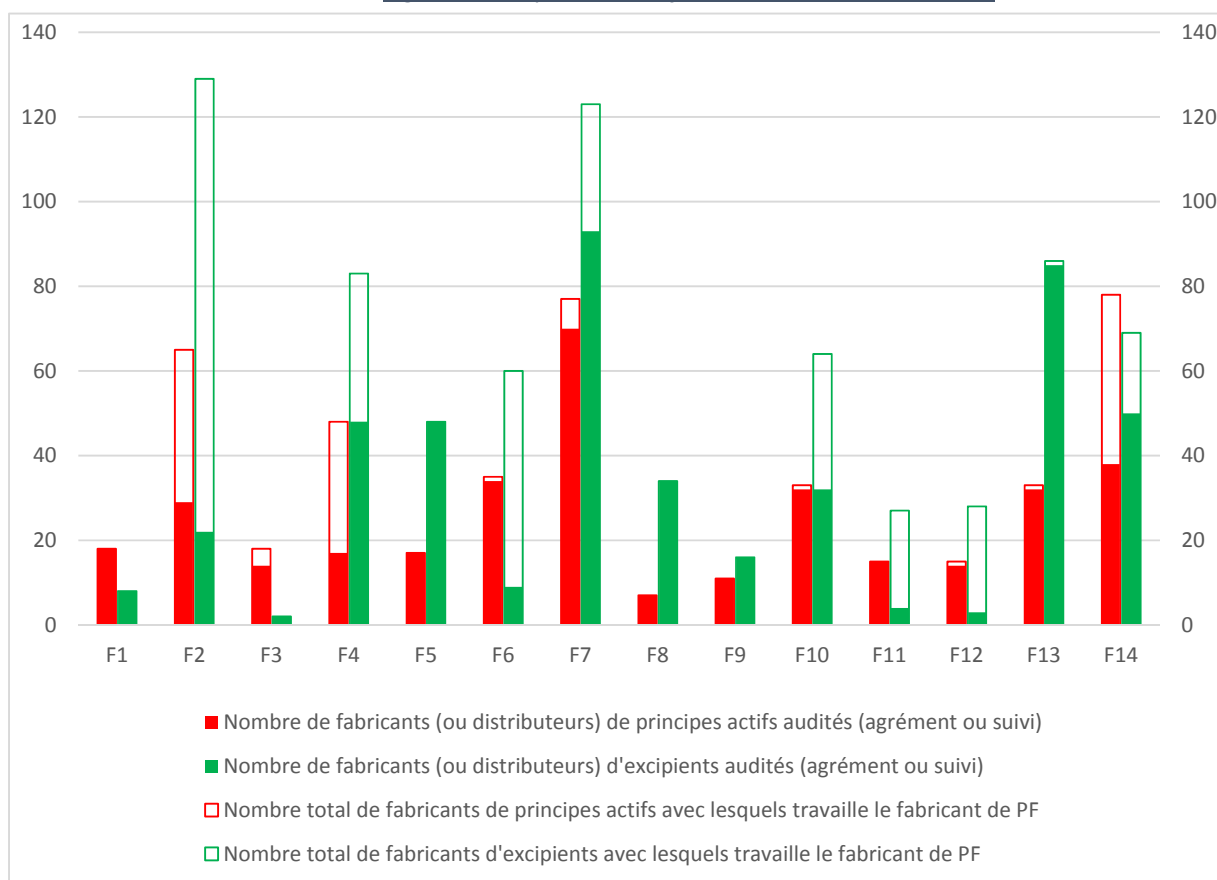
Sur l'échantillon analysé, il est observé un faible taux de recours à un tiers pour la réalisation des audits (seul 1 établissement fabricant de PF sur 14 a sous-traité à un tiers 93% des audits réalisés). Par ailleurs, pour 2 autres établissements, une partie des audits a été réalisée par le donneur d'ordre.

Concernant les fournisseurs de MPUP type excipients :

En moyenne les fabricants/distributeurs d'excipients sont audités à hauteur de 65% [17;100]. 6 établissements fabricants de PF ont un pourcentage de fabricants / distributeurs d'excipients audités égal ou supérieur à 99% ; cf. figure 3.

Sur les 14 établissements inspectés, 5 ont plus de 99% de fabricants audités tout type de MPUP confondu.

Figure 3 : Proportion des fabricants de MPUP audités



Concernant les anciennetés d'audit :

Le niveau d'ancienneté des audits a été répertorié. 86% des fabricants / distributeurs de principes actifs et 69% des fabricants / distributeurs d'excipients ont été audités depuis 2012. 8% des fabricants / distributeurs de principes actifs et 23% des fabricants / distributeurs d'excipients n'ont pas été audités depuis 2010 ; cf. figure 4.

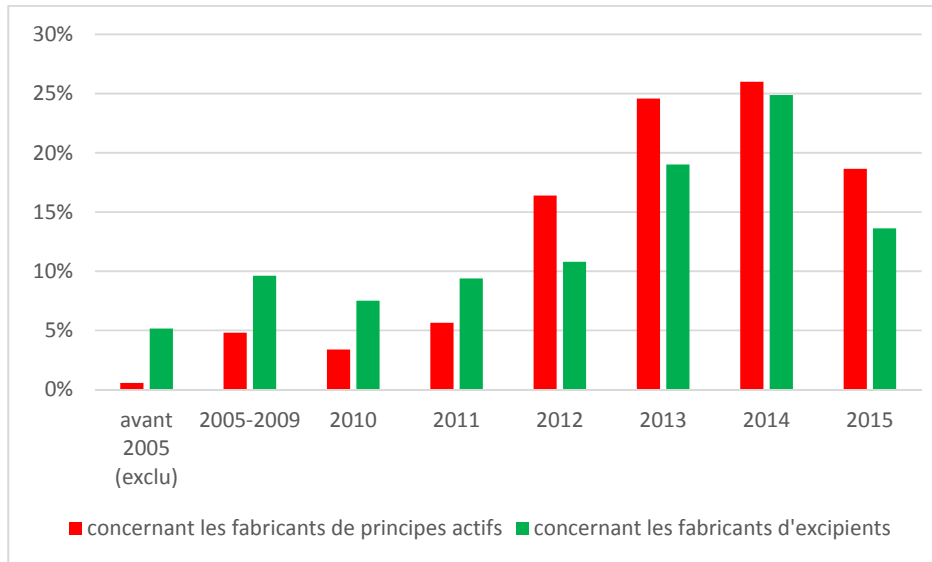


Figure 4 : Ancienneté du dernier audit du fabricant / distributeur selon le type de MPUP

2.3 Données relatives à la répartition des responsabilités pour l'achat des MPUP

Concernant les MPUP type principes actifs :

Les fabricants de PF sont responsables en moyenne de l'achat de 53% des principes actifs qu'ils mettent en œuvre. La répartition de la responsabilité de l'achat des principes actifs est très hétérogène ; cf. figure 5.

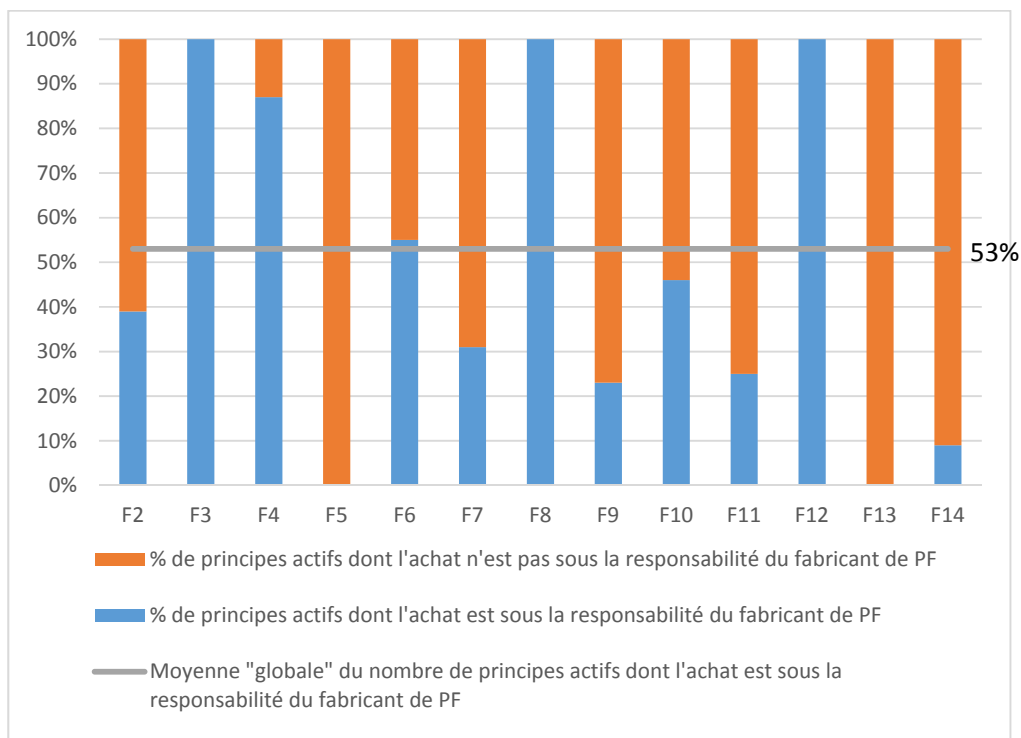


Figure 5 : Répartition de la responsabilité de l'achat de MPUP type principe actif

(absence de données disponibles pour l'établissement F1)

Concernant les MPUP type excipients :

Une plus grande homogénéité des pratiques est observée concernant la répartition de la responsabilité de l'achat des excipients. En effet, cette responsabilité est essentiellement endossée par le fabricant de PF, et ce à hauteur de 90% des excipients utilisés au sein de chaque fabricant de PF ; cf. figure 6.

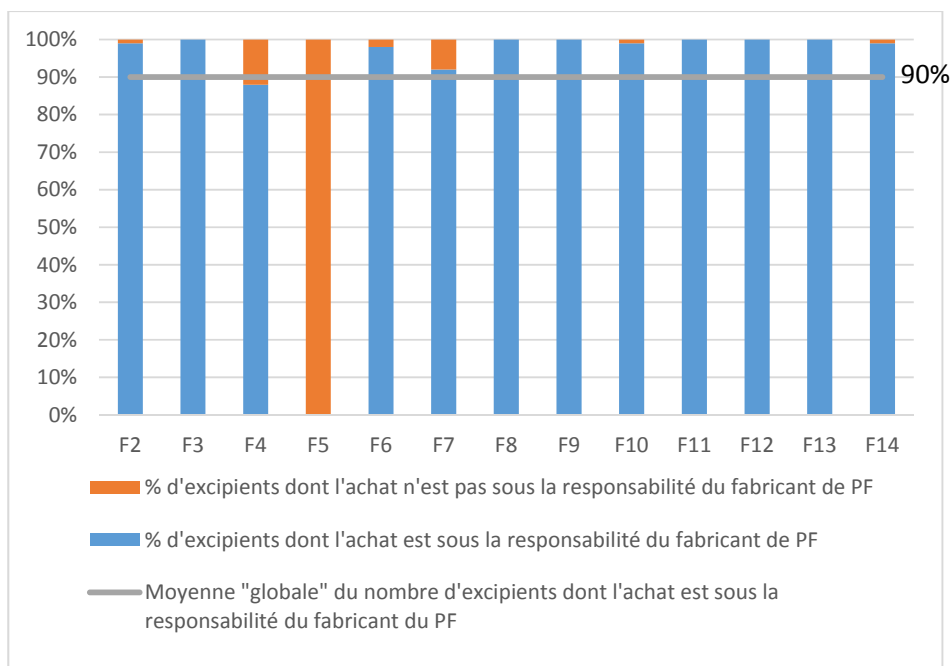


Figure 6 : Répartition de la responsabilité de l'achat des MPUP type excipients

Ces constats s'expliquent de différentes manières :

- Lorsqu'un fabricant est titulaire des AMM (autorisations de mise sur le marché) des produits finis qu'il fabrique, il est son propre donneur d'ordre et est de ce fait responsable de l'achat de l'ensemble des MPUP qu'il met en œuvre.
- Réglementairement, tout changement de sources d'approvisionnement en principes actifs nécessite une variation d'AMM ; ce n'est pas le cas lorsqu'il s'agit d'excipients. Ainsi, la responsabilité de l'approvisionnement en principes actifs est généralement gardée par le titulaire d'AMM lorsqu'il a recours au façonnage. Il est rappelé que dans le panel d'établissements fabricants de PF de la présente étude, 9 ont une activité dédiée à 100% au façonnage.
- Les façonniers ont des moyens financiers qui peuvent limiter l'achat de principes actifs plus onéreux.

2.4 Données relatives à la répartition des responsabilités de la certification de lots des PF

Les données concernant les établissements F1 et F6 n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de la note.

Sur l'échantillon étudié, le fabricant de PF gère à hauteur de 74% [27; 100] la certification des lots de PF ; cf. figure 7.

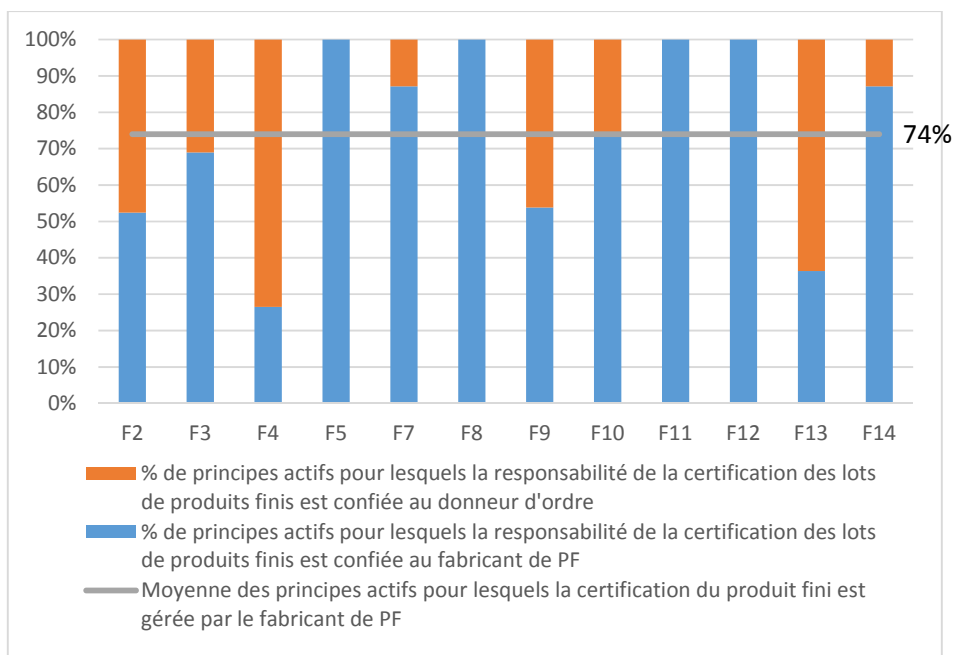


Figure 7 : Répartition de la responsabilité de la certification des lots de produits finis

L'activité de certification demande une connaissance complète du processus de fabrication du PF, y compris de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement des matières premières. De ce fait, même si le fabricant n'est pas responsable de l'achat et qu'il est responsable de la certification, le donneur d'ordre doit fournir les éléments relatifs aux matières premières à son sous-traitant.

3. Vérification de la conformité des établissements aux référentiels en vigueur

3.1 Ecarts relevés

A l'issue de la campagne d'inspections, 94 écarts ont été relevés concernant la gestion des fabricants / distributeurs de MPUP. La moyenne par établissement est d'environ 7 écarts, allant de 3 à 13 écarts par rapport.

Les points des BPF (n°2014/1 bis) à l'origine de la majorité des écarts sont le chapitre 5 « Production », le chapitre 7 « Activités externalisées », le chapitre 4 « Documentation » et le chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique ». Par ailleurs, les articles du Code de la Santé Publique (CSP) les plus cités sont le L. 5138-3 relatif notamment à la supervision des sources d'approvisionnement et à la qualité des MPUP, le R.5138-7 et le R. 5138-8 relatifs aux modalités d'importation (confirmation écrite) ; cf. figure 8.

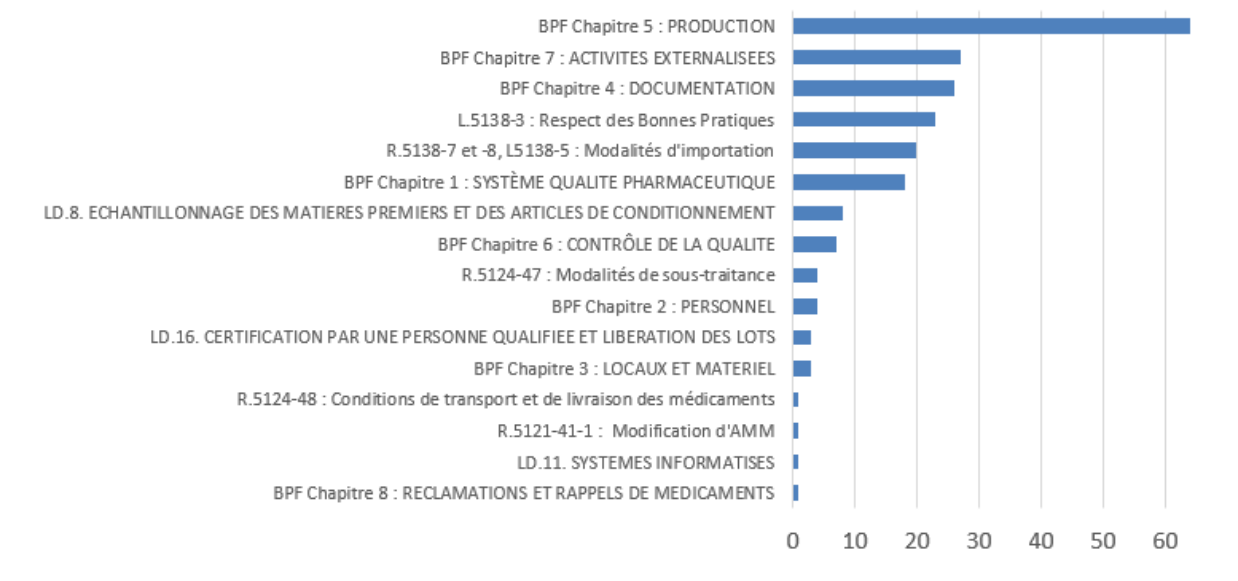


Figure 8 : Nombre de fois où les différents chapitres et lignes directrices des BPF et les articles du CSP ont été mentionnés dans la justification des écarts.

La campagne d'inspections a été plus particulièrement axée sur les thèmes suivants intégrés dans les 3 axes principaux cités en début de synthèse :

- la définition des responsabilités dans la gestion des fabricants / distributeurs de MPUP,
- les modalités de sélection, de qualification, d'approbation et de maintien des fabricants / distributeurs de MPUP,
- la rédaction du cahier des charges,
- les audits,
- le suivi des fabricants / distributeurs de MPUP (indicateurs ...),
- la gestion des anomalies,
- la gestion des modifications,
- la gestion du contrôle de la qualité (allègement des contrôles, délégation ...).

12 établissements (86%) ont fait l'objet d'un ou plusieurs écarts relatifs à la rédaction du cahier des charges et/ou sur les audits des fabricants / distributeurs de MPUP, et 9 (64%) sur les modalités de sélection, de qualification, d'approbation et de maintien des fabricants / distributeurs de MPUP ; cf. figure 9.

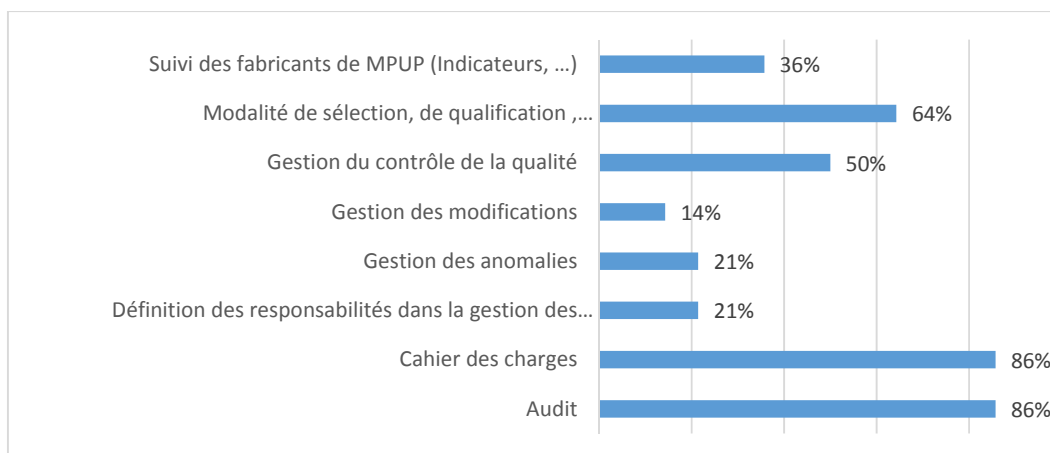


Figure 9 : Pourcentage d'établissements fabricants de MPUP présentant au moins un écart relatif à la thématique

3.2 Ecart majeur

Pour rappel, on entend par :

Ecart critique : un écart qui a provoqué ou peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité,

Ecart majeur : un écart non critique mais

- qui a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ;
- ou qui indique une divergence majeure par rapport aux bonnes pratiques de fabrication ;
- ou qui indique une divergence majeure par rapport aux termes de l'autorisation de fabrication/ importation ;
- ou qui indique la non-mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots, ou qui indique la non-exécution de ses obligations légales par la personne qualifiée,

Autre écart : un écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une divergence par rapport aux référentiels en vigueur.

Parmi les 94 écarts relevés, aucun écart critique n'a été relevé, 7 ont été classés en majeur, ces 7 écarts majeurs concernent 5 établissements (cf. figure 10) :

- 4 pour des défauts de maîtrise des fabricants / distributeurs de MPUP, notamment pour l'absence de réalisation d'audit ou l'absence des rapports d'audits ;
- 2 pour des absences de cahier des charges et d'agrément qualité avec les fabricants / distributeurs de MPUP ;
- 1 relatif à des défauts de maîtrise de la chaîne du froid de MPUP thermosensibles ;

Aucune suite administrative particulière n'a été engagée à la suite de ces inspections compte-tenu des mesures correctives et préventives apportées par les opérateurs.

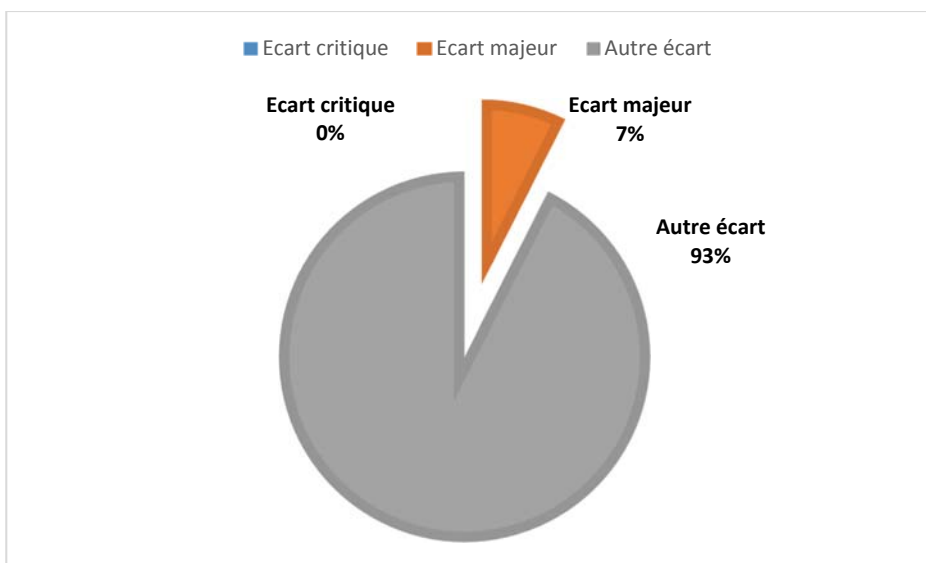


Figure 10 : Répartition des types d'écart lors de cette campagne d'inspection

4. Recueil de données sur l'application des « futures » exigences par les établissements pharmaceutiques fabricants de PF

Un des objectifs de la campagne d'inspections qui s'est déroulée entre le 9 novembre 2015 et le 9 mars 2016 était également d'échanger avec les établissements pharmaceutiques fabricants de PF sur l'application des « futures » exigences notamment en termes de gestion des fabricants d'excipients. Ces exigences concernent notamment l'enrichissement du paragraphe « Matières Premières » du chapitre 5 « Production » (points 5.27 à 5.39) des BPF n° 2015/12 bis. Elles concernent également les lignes directrices du 19 mars 2015.

Ainsi il a été noté que les établissements pharmaceutiques fabricants de PF inspectés travaillaient tous sur la mise en œuvre de ces nouvelles exigences, notamment par la constitution de groupes de travail. Leur objectif était de mettre en place un système de gestion dont les modalités se rapprocheraient de celles déjà utilisées pour les fabricants de principes actifs. Certains fabricants de PF géraient d'ailleurs déjà les fabricants d'excipients avec les mêmes exigences que celles appliquées pour les fabricants de principes actifs (audits réguliers, comité annuel de gestion des fournisseurs, indicateurs qualité...).

Les échanges sur ces récentes exigences ont permis de faire ressortir quelques difficultés des fabricants de PF à ce sujet. Le plus saillant reste le manque de coopération de la part de certains fabricants / distributeurs d'excipients : refus d'audit, refus de signature de cahier des charges ... il peut être difficile pour le fabricant de médicaments de faire valoir des exigences de qualité d'un produit de santé chez un fabricant / distributeur d'excipients dont le chiffre d'affaires en lien avec l'industrie pharmaceutique ne représente qu'un faible pourcentage du volume de production. Cette difficulté est accentuée par l'absence de texte opposable s'imposant directement aux fabricants / distributeurs d'excipients.

Par ailleurs, il a été observé qu'il existait une réelle difficulté des fabricants de PF à obtenir des niveaux d'information et des garanties satisfaisantes lors de l'emploi de schémas d'approvisionnement complexes.

5. Conclusion

Cette campagne d'inspections a mis en évidence que globalement la gestion des fabricants / distributeurs de MPUP est satisfaisante. Comme attendu, cette gestion est mieux appréhendée lorsqu'il s'agit de principes actifs plutôt que d'excipients. Les modalités de gestion des fabricants / distributeurs de MPUP sont variées d'un établissement fabricant de PF à un autre. Des efforts restent à fournir dans la rédaction de cahiers de charges et la réalisation des audits.

La parution de nouvelles exigences concernant la gestion du risque sur l'approvisionnement des excipients doit permettre de renforcer la sécurisation du circuit de ce type de MPUP, tout en sachant que les fabricants de PF ont anticipé la publication de ces nouvelles exigences. La difficulté reste la maîtrise des fabricants d'excipients mais aussi de toute la chaîne de distribution des matières.

Depuis l'entrée en vigueur du nouveau chapitre 5 des BPF n°2015/12 bis et des lignes directrices du 19 mars 2015, la Direction de l'Inspection de l'ANSM apporte une vigilance particulière à leur mise en œuvre.