

# **Problématiques toxicologiques des approvisionnements dans les pays émergents**

**Congrès Annuel  
de la Société Française de Toxicologie  
Annecy 16 & 17 octobre 2014  
Pr. Jean-Paul Fournier Université Paris V**

## **Les problématiques toxicologiques des approvisionnements dans les pays émergents**

- **Liens entre qualité et sécurité des matières premières.**
- **La qualité des principes actifs est beaucoup mieux connue et contrôlée que celle des excipients.**
- **Les excipients provenant des pays émergents sont encore peu concernés.**
- **La qualité des matières premières obtenues par synthèse est assez facile à évaluer en relation avec les risques toxicologiques.**
- **La qualité des matières premières obtenues par fermentation est difficile à évaluer en relation avec les risques toxicologiques.**
- **La qualité des matières premières d'origine minérale, d'origine végétale et d'origine animale est beaucoup plus difficile à évaluer par suite des risques liés à leur traçabilité et aux falsifications.**
- **La qualité microbiologique des matières premières obtenues stérilement peut présenter un risque septique majeur.**
- **Les pays émergents ne sont pas les seuls pays concernés.**

# Impact de la mondialisation sur la qualité et la sécurité des matières premières

- **Les débuts de la mondialisation:**
- La réunification de l'Allemagne en 1989-1990 puis l'intégration des pays de l'Europe de l'Est dans l'Union Européenne entraînent la migration de la fabrication des matières premières à faible valeur ajoutée de ces pays d'Europe de l'Est vers les pays du « Far East » Inde et Chine.
- Première alerte, les colorants faisant l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée Française ne sont plus conformes à ces monographies et la Pharmacopée Européenne abandonne l'élaboration des monographies de colorants à usage pharmaceutique.

Les normes des colorants se réfèrent à la directive européenne sur les colorants alimentaires ce qui n'est pas un gage de qualité et donc de sécurité. Heureusement les doses administrées dans les médicaments sont très faibles, le risque réel est dans les produits alimentaires.

## **Impact de la mondialisation sur la qualité et la sécurité des matières premières**

- **La mondialisation s'accélère suite à :**
- La pression sur les coûts des systèmes de santé dans l'Union Européenne.
- L'avantage des moindres coûts des matières premières dans les pays du « Far East ».
- **Le bilan actuel :**
- Plus de 70 % des principes actifs utilisés en Europe proviennent de Chine et d'Inde.
- Les principes actifs à faible valeur ajoutée ne sont plus fabriqués en Europe.
- Les risques majeurs portent sur les principes actifs entrant dans la composition des médicaments génériques.

# **Evaluation de la qualité et de la sécurité des matières premières par les Autorités de Santé Publique**

**L'évaluation de la qualité des principes actifs et des risques toxicologiques qui s'y rattachent repose sur:**

- La vérification de l'application des GMP Chimie Pharmaceutique ICH Q7A par les inspecteurs.**
- L'évaluation d'un dossier scientifique et technique conforme à la réglementation européenne par des évaluateurs des Agences nationales du Médicament ou de l'Agence Européenne (EMA).**
- Les contrôles réalisés par les laboratoires nationaux de contrôle (en France DLC) portent essentiellement sur le produit fini.**

# L'inspection des principes actifs par les inspecteurs européens

## Les points faibles:

- Absence d'inspection systématique avant approbation d'une source de principe actif faute de moyens suffisants contrairement à la FDA (Pre-Approval Inspection).
- Inspection centrée sur les écarts entre les procédures écrites et ce qui est fait réellement, sans vue critique faute de formation scientifique suffisante. Ex. mésilate de nelfinavir.

## Les points forts:

- L'évaluation des risques liés aux contaminations croisées.
- Les découvertes d'usines fantômes.
- La découverte des « Smoke Paper Dossiers ».

# L'évaluation du risque dans les dossiers de principe actif en Europe

- **Points faibles:**
- Le niveau des évaluateurs européens est pour le moins disparate et souvent médiocre du point de vue scientifique et technique.
- L'évaluation est souvent le produit d'une check liste qui se réfère aux textes réglementaires.
- L'évaluateur est incapable d'évaluer l'impact d'un écart qualité sur la sécurité et l'efficacité du médicament faute de connaissance globale du médicament, d'où le nombre de procédures de retrait de lots faute d'évaluateur compétent en analyse de risque.
- A quand un diplôme d'évaluateur européen de la qualité pharmaceutique et ses conséquences sur sécurité et efficacité?

# **Le risque toxique lié aux impuretés dans les matières premières**

- Il est globalement faible sur un recul de 35 ans.**
- La mise en place de la réglementation n'a nullement supprimé le risque lié à une impureté toxique.**
- Contrairement à une idée répandue, très peu d'impuretés, provenant de principes actifs obtenus par synthèse totale, sont réellement toxiques.**
- Le risque lié à une impureté toxique est majoré pour les principes actifs obtenus par fermentation.**
- Les impuretés génotoxiques sont assez facilement identifiables soit par la connaissance scientifique soit par les études in silico.**



# Les outils de l'évaluation des impuretés dans les matières premières

- **La Pharmacopée Européenne :**

- elle décrit dans les monographies de principe actif une qualité plancher. L'influence des pays de l'Europe de l'Est dont le marché est essentiellement celui du générique tire la qualité vers le bas.
- le mode d'élaboration des monographies n'a nullement pris en compte la mondialisation d'où un manque de réactivité.
- une seule méthode CLHP doit couvrir la recherche des impuretés apparentées provenant de voies de synthèse multiples d'où une complexité et un retard dans la mise au point de ces méthodes, alors qu'une méthode CLHP alternative adaptée à une famille d'impuretés provenant d'un même procédé de synthèse permettrait de couvrir sans retard de nouveaux profils en impuretés.

# Les outils de l'évaluation des impuretés dans les matières premières

- **Les textes réglementaires sur les impuretés dans les principes actifs:**
  - Impurities in New Drug Substances CPMP/ICH/2737/99 ICH Q3A (R)
  - Residual Solvents CPMP/ICH/283/95 ICH Q3C
  - Specifications for class 1 and class 2 residual solvents in Active Substances CPMP/QWP/450/03
  - Specifications Limits for Residues of Metal Catalysts  
CPMP/SWP/QWP/4446/00
  - ICH Q3D: Elemental Impurities
  - Limits of Genotoxic Impurities CHMP/SWP/5199/02
  - ICH M7: Evaluation et contrôle des impuretés mutagènes

## **Les micro-impuretés dans les principes actifs**

- **Les impuretés présentes en dessous du niveau de report (ICH Q3A) ou de la limite d'exclusion (monographies de Pharmacopée Européenne) ne sont pas prises en compte dans le bilan qualité des principes actifs.**
- **Exemples:**
- **Comparaison des profils CLHP du paracétamol provenant de Tyco Malinckrodt (Monopic) et celui d'un chinois qui présente de nombreux autres pics mais qui sont chacun en dessous du niveau d'exclusion mentionné dans la monographie de la Ph. Eur. , et donc pas pris en compte dans le certificat d'analyse.**

## **Les micro-impuretés dans les principes actifs**

- **Le propacétamol princeps est fabriqué par lyophilisation après filtration aseptique d'une solution éthanolique dans un atelier GMP Pharma.**
- **Le propacétamol générique est fabriqué en le stérilisant par gamma irradiation.**

**L'aspect des produits est différent ainsi que le profil CLHP avec présence de petits pics sous le niveau de report dans le générique.**

- **Un Furosémide générique en solution injectable est jaune citron alors que le princeps (Lasilix) est pratiquement incolore.**
- **l'Isoxicam (Vectren) 2<sup>ème</sup> oxicam mis sur le marché après le piroxicam (Feldène), puis retiré du marché par suite d'un syndrome de Lyell chez les patients.**

# **Les problématiques des matières premières d'origine minérale, d'origine végétale et d'origine animale**

- **Origine minérale:**

**Contaminants: pesticides, dioxines, radioactivité, autres éléments minéraux toxiques.**

**exemple: une argile.**

- **Origine végétale:**

**Contaminants selon l'organe aérien ou souterrain, la composition et la conservation: pesticides, aflatoxines, dioxines, radioactivité, solvants résiduels, falsifications...**

**exemple: une huile « dite essentielle » reconstituée.**

- **Origine animale:**

**Traçabilité, contaminants, falsifications...**

## **La principes actifs dont la qualité est difficile à évaluer dans les médicaments génériques**

- **Principes actifs obtenus par fermentation suivie ou non d'une hémi-synthèse courte:**

Antibiotiques (vancomycine...), certaines Statines, Acarbose...

Les profils en impuretés se rattachent pour partie à la souche du microorganisme qui est rarement la même entre le princeps et le générique d'où des différences faibles mais réelles de qualité.

- **Principes actifs difficilement génériquables par suite de leur structure complexe ou de leur procédé d'obtention particulier:**

Fer sucrose – Pristinamycine (Pyostacine) – acétate de glatiramère (Copaxone)

## Les principes actifs stériles

- **Les principes actifs stériles ne font l'objet d'aucune stérilisation terminale du produit fini :**

L'opération de stérilisation faite chez le producteur de principe actif doit se faire dans un atelier GMP Pharma.

Le principe actif fait l'objet d'une simple répartition aseptique en Europe pour conduire au médicament final.

**La stérilité du médicament repose sur la stérilité du principe actif.**

Les producteurs sont majoritairement chinois et indiens, et quelques rares européens.

**Ce sont les seuls principes actifs qui font l'objet d'une Pre-Approval Inspection avant délivrance du CEP.**

## Les principes actifs les plus critiques au plan de la qualité en relation avec le risque septique

- Céfotaxime sel de sodium stérile;
- Ceftriaxone sel de sodium stérile;
- Céfuroxime sel de sodium stérile;
- Ceftazidime pentahydrate avec du carbonate de sodium stérile;
- Céfazoline sel de sodium stérile;
- Ampicilline sel de sodium stérile;
- Amoxicilline sel de sodium stérile;
- Pipéracilline sel de sodium stérile;
- Sulbactam sel de sodium stérile;
- Clavulanate de potassium stérile;
- Polymyxine B sulfate stérile
- ...



## Les impuretés réellement toxiques dans les matières premières

- **Tryptophane : traces de contaminants associés à un syndrome d'éosinophilie myalgie,**
  - 1,1'-ethylidene-bis-tryptophane**
  - 3-phenylamino-l-alanine**
- **Gentamicine sulfate: sévères effets secondaires liés à des impuretés apparentées liées au procédé d'obtention par fermentation.**
- **Péthidine Ph. Eur. : convulsions après administration par voie parentérale**
  - N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)**
  - voie parenterale:  $\leq 0,1$  ppm**
  - autres voies :  $\leq 10$  ppm**
- **Paroxétine Ph. Eur.: impureté neurotoxique**
  - 4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPMTP) :  $\leq 1$  ppm**

# Conclusion

- **Les problématiques toxicologiques ne se limitent pas aux seuls approvisionnements en matières premières dans les pays émergents.**
- **Les risques de falsification de matières premières sont les plus graves au plan toxicologique.**
- **Les risques liés à la sécurité des matières premières ont des répercussions en terme de pénurie surtout pour les principes actifs.**
- **Le manque de compétences dans l'analyse de risque de la part des autorités de santé conduit à l'application drastique du principe de précaution « administratif ».**