

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 mai 2022
Par Mme Camille Deroullers**

Mise sur le marché des excipients pharmaceutiques

Etude de cas aux Etats-Unis, en Chine et en Europe

Membres du jury :

Président : Lehmann, Hélène, Maître de conférences en législation et déontologie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Perroy, Anne-Catherine, Professeur de droit et économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Després, Chloé, Expert Affaires Réglementaires Pharma, Roquettes Frères, Lestrem

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie , Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie , Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maitres de Conférences Associés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Madame Hélène Lehmann, Présidente de Jury

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'attention portée à mon sujet et de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Madame Anne-Catherine Perroy, Directrice de thèse

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et les conseils que vous m'avez apportés. Vos cours m'ont donné envie de poursuivre mon chemin dans les affaires réglementaires, domaine dans lequel je m'épanouis aujourd'hui.

A Madame Chloé Després, Membre du Jury

Merci pour ton aide et ta disponibilité. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

A Marion, Solène et l'équipe des Affaires Réglementaires de Roquette Frères

Merci de m'avoir accompagnée lors de mon stage de Master 2. Vous m'avez permis de développer un attrait pour les affaires réglementaires dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutiques. C'était un plaisir de travailler avec vous !

A Emmanuel et l'équipe des Affaires Réglementaires du LFB

Merci de m'avoir fait découvrir les affaires réglementaires et de m'avoir donné une vision des stratégies réglementaires pour le dépôt de variations lors de mon stage de 5^e année.

A mes amis pharma

A vous qui vous reconnaissez, merci pour ces moments cafet' et tarot, ces soirées pharma, ces RPE... Ces moments ont rythmé les années de fac et me laisseront des souvenirs pour toujours.

Merci aux copines de master 2 pour les goûters, les sorties Bierbuik et depuis le covid...les apéros visio !

Aux filles de la Revue

Salomé et Céline, merci, pour ces moments inoubliables qu'on a partagés, cette expérience de l'asso... Si bonne que je n'ai jamais voulu recommencer l'asso sans vous !

A Océane

Ma bizuth par ~~pre~~-adoption ! Quel bonheur de t'avoir rencontrée ! Merci pour ces discussions et nos soirées ensemble.

A Iva et Bastien

Vous savez répondre présent pour partager un moment ensemble. Merci pour votre soutien pendant ces années, merci d'être les amis que vous êtes.

Aux membres du bureau des plaintes

Robin, je pense que tu ne comptes plus les moments où on a pu blablater pendant des heures. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et ton écoute.

Nina, on était fait pour se rencontrer : dès les premiers jours de fac de pharma, jusqu'au derniers... et plus encore. Et que de moments ensemble ! Ma binôme de pharma pour sûr ! Merci pour tout.

A Pauline et Nico

A toi Pauline que je connais depuis toujours et toi Nico que je connais depuis si longtemps. Je pourrais en perdre les mots, un simple merci ne suffirait pas. Vous avez toujours été présents pour moi, dans la joie, le bonheur, la flemme et la tristesse... et ce n'est que le début ! Je vous suis reconnaissante pour tout.

A ma famille de Gruson, rencontrée il y a 6 ans

Merci d'avoir été un soutien de tous les instants. Merci pour ces moments d'échanges toujours riches. Je suis si fière d'appartenir aux valeurs ajoutées de cette famille !

A ma marraine et ma petite famille de Wignehies

Merci d'avoir été là, de m'avoir soutenu pendant ces années, vous avez contribué à ma réussite !

A mes grands-parents

Merci pour tout, merci d'avoir été ces modèles. Merci pour ces tours en calèche à Brillon. Merci pour ces tours en tracteurs rue Couturelle et merci d'avoir fait d'Eppe-Sauvage le plus beau village du monde. J'espère que de là où vous êtes, je vous rends fiers.

A Guillaume

On ne peut pas dire qu'on se dise souvent les choses et pourtant... Je suis si fière d'être ta sœur, ta réussite a inspiré la mienne. Merci d'être là.

A mes parents

Merci pour vos conseils depuis toujours, merci de nous avoir fait vivre tous ces bons moments avec Guillaume et pour tout ceux à venir.

Vous avez toujours cru en moi, et vous avez su me faire voir le positif quand je n'en voyais pas. Vous avez fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci d'être ces exemples, merci d'être les meilleurs parents du monde.

A Raphaël

Last... but not least ! Merci mille fois pour ces belles années à la fac, et hors de la fac. Tout commença par un ED, et depuis plus rien de nous arrête. Merci pour tout, et ce n'est qu'un début !!

Table des matières

Abbréviations.....	21
INTRODUCTION.....	22
PARTIE 1 : Les excipients et leur contexte.....	24
1. Présentation des excipients.....	24
1.1 Définition de l'excipient	24
1.2 Mélange d'excipients.....	26
1.3 Nouveaux excipients vs excipients connus	27
2. Le marché de l'excipient.....	29
2.1 Des activités diversifiées	29
2.2 Besoin de nouveaux excipients.....	32
3. L'excipient dans le dossier d'AMM	33
3.1 ICH.....	33
3.2 Le dossier d'AMM	35
3.3 Données relatives à l'excipient dans le dossier d'AMM.....	36
3.4 Les autorités compétentes pour l'évaluation de l'excipient aux Etats-Unis, en Chine et en Europe au travers du dossier d'AMM	39
PARTIE 2 : Dossiers réglementaires aux Etats-Unis, en Chine et en Europe	42
1. Etats-Unis.....	42
1.1 DMF de type IV	43
1.2 Contenu du DMF de type IV.....	43
1.3 Interactions avec le client autour du DMF de type IV	46
2. Chine	47
2.1 DMF excipient chinois	47
2.2 Contenu du DMF excipient.....	48
2.3 Dérogation possible à l'obligation d'enregistrement d'un DMF.....	49
3. Europe.....	50
3.1 CEP et Pharmacopée Européenne	50
3.2 Cas des excipients non décrits dans la pharmacopée européenne	52

3.3	Position de l'IPEC en faveur de l' <i>Excipient Master File</i>	53
4.	Synthèse des différents acteurs entrant en jeu dans le dépôt d'un dossier réglementaire pour les différentes régions étudiées	55
PARTIE 3 : Exemples concrets		56
1.	Excipient avec une monographie	56
1.1	Situations dans les différentes régions étudiées	56
1.2	Éléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire	59
2.	Excipient sans monographie	61
2.1	Situations dans les différentes régions étudiées	61
2.2	Éléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire	63
3.	Excipient <i>co-processed</i>	64
3.1	Situations dans les différentes régions étudiées	64
3.2	Éléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire	67
CONCLUSION.....		68
DISCUSSION		70
Bibliographie.....		71

Abbreviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

API : *Active Pharmaceutical Ingredient*

ASMF : *Active Substance Master File*

CBER : *Center for Biologics Evaluation and Research*

CDE : *Center for Drug Evaluation*

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CMC : *Chemistry, Manufacturing and Controls*

ChP : *Chinese Pharmacopoeia*

CSP : Code de Santé Publique

CTD : *Common Technical Document*

DMF : *Drug Master File*

EMA : *European Medicinal Agency*

EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé

EFCG : *European Fine Chemicals Group*

EMF : *Excipient Master File*

FDA : *Food and Drug Administration*

ICH : *International Council for Harmonisation*

IPEC : *International Pharmaceutical Excipient Council*

LoA : *Letter of Authorization*

NMPA : *National Medical Products Administration*

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

TSE : *Transmissible Spongiform Encephalopathy*

USP : *United States Pharmacopoeia*

INTRODUCTION

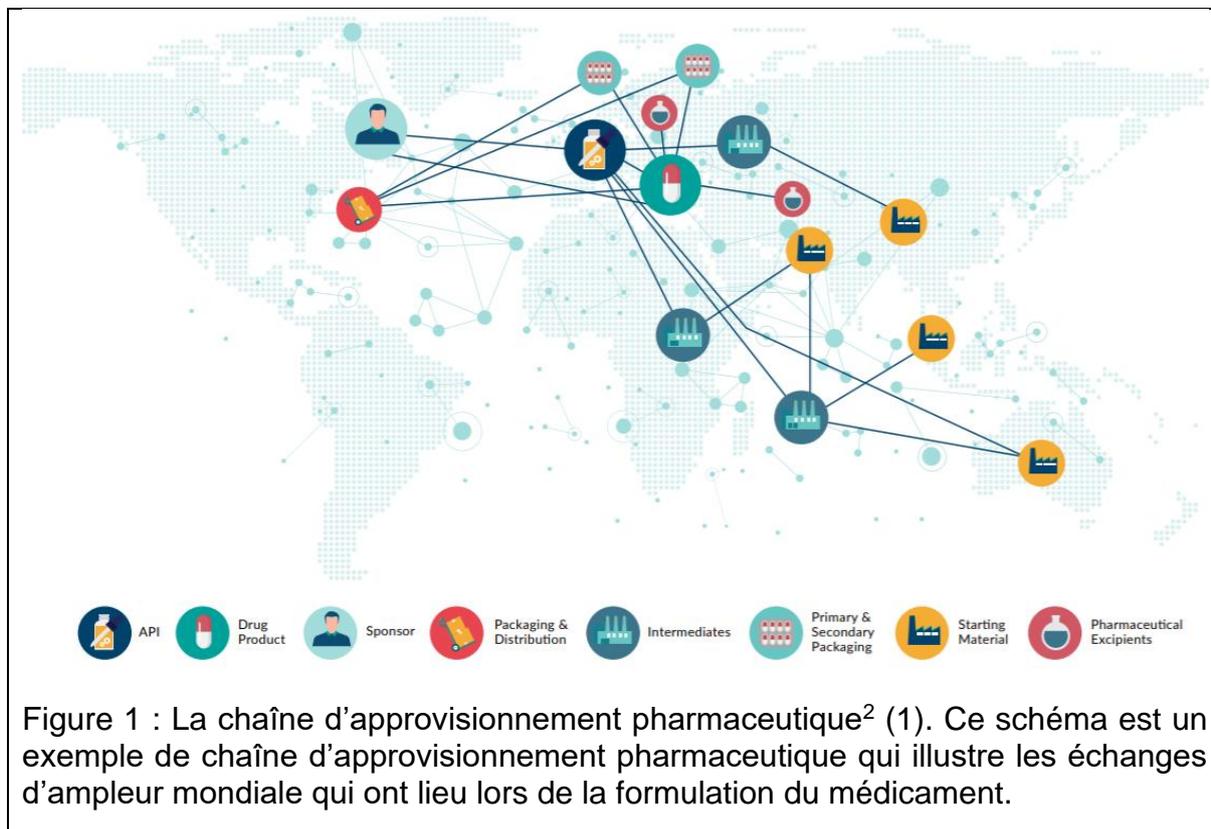
L'excipient est défini par le Code de Santé Publique (CSP) comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage¹, ils peuvent parfois être les matières premières les plus importantes, en termes de quantité, dans la composition du médicament.

Puisqu'ils participent à la qualité, la sécurité, et l'efficacité du médicament, les excipients seront décrits dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament. Ce dossier est détenu par le titulaire de l'AMM, qui devra obtenir la documentation nécessaire auprès du fabricant de l'excipient.

Des dossiers réglementaires spécifiques de l'excipient existent dans certaines régions du monde et ceux-ci peuvent être considérés comme primordiaux pour le fabricant d'excipient. Ces dossiers possèdent des avantages : le fabricant d'excipients a une meilleure visibilité des informations déposées auprès des autorités, les données confidentielles sont protégées car le titulaire d'AMM pourra simplement faire mention du dossier excipient dans le dossier d'AMM, et l'enregistrement par des nouveaux clients sera plus rapide.

Néanmoins, les dossiers réglementaires spécifiques aux excipients n'existent pas dans toutes les régions et ils ne sont parfois pas réalisables pour tous les excipients. Les réglementations diffèrent particulièrement aux Etats-Unis, en Chine et en Europe. Par conséquent, il y a lieu d'établir une stratégie réglementaire, pour que le fabricant d'excipients reste compétitif dans un monde où la production des excipients et médicaments est d'une ampleur mondiale, comme illustré en figure 1.

¹ Article L5138-2 du Code de la Santé Publique.



Pour envisager les stratégies réglementaires, les excipients et leur contexte, marché et place dans le dossier d'AMM, seront tout d'abord présentés (**Partie 1**). Les dossiers réglementaires relatifs à l'excipient pour les régions Etats-Unis, Chine et Europe seront ensuite précisés (**Partie 2**). Enfin, différents cas pratiques seront étudiés pour appréhender les différents choix de stratégie réglementaire (**Partie 3**).

² EFCG, APIC and IPEC. Supply chain infographic. <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/efcg-apic-ipece-supply-chain-infographic-final-1598887702.pdf>. Consulté le 12 janvier 2022.

PARTIE 1 : Les excipients et leur contexte

Dans un premier temps les excipients seront présentés (1). Ensuite le marché de l'excipient et le besoin en nouveau excipient seront abordés (2). Enfin la place de l'excipient dans le dossier d'AMM sera décrite (3).

1. Présentation des excipients

Après avoir défini la place des excipients au sein du médicament (1.1), les différents mélanges d'excipient seront introduits (1.2) et les différences entre nouveaux excipients et excipients connus seront explicitées (1.3).

1.1 Définition de l'excipient

Le médicament est défini dans la réglementation française par le Code de Santé Publique, en ces termes :

« On entend par 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 métabolique³. »

La plupart des médicaments contiennent d'une part, la (ou les) substance(s) active(s) qui permettra au médicament d'exercer son effet thérapeutique ou préventif, et d'autre part, un ou plusieurs excipients. Les excipients sont historiquement définis comme des produits pharmacologiquement inactifs, en témoigne leurs définitions dans les différentes réglementations des Etats-Unis, de Chine et d'Europe, présentées dans le tableau 1, ci-dessous. Ils doivent donc être inertes vis-à-vis du principe actif et vis-à-vis du conditionnement.

³ Articles L5111-1 du Code de la Santé Publique.

Tableau 1 : Définitions de l'excipient dans les réglementations américaines, chinoises et européennes.

Région	Définitions réglementaires
Etats-Unis	<i>Inactive ingredient means any component other than an active ingredient.</i> ⁴
Chine	<i>Excipients refer to the vehicles and additives used for drug production and prescription dispensing.</i> ⁵
Europe	<i>Any constituent of a medicinal product other than the active substance and the packaging material.</i> ⁶

Néanmoins, les excipients jouent un rôle primordial dans la formulation du médicament, pour que la substance active soit utilisée de façon optimale. Ils ont différentes fonctions, comme par exemple :

- Stabilisation, conservation d'une substance active,
- Solubilisation d'une substance active,
- Dissolution adéquate et ciblée de la substance active,
- Obtention de la forme pharmaceutique (gélule, suppositoire, gel...etc.),
- Obtention de la sapidité nécessaire (qui peut être essentielle pour un usage pédiatrique, par exemple),
- Modification de la demi-vie, de la biodisponibilité.

Un même excipient peut posséder différentes propriétés qui lui permettent ainsi de répondre à différentes fonctions en même temps. Les excipients peuvent donc exprimer des propriétés différentes selon la formulation du médicament. Par ailleurs, certains composés peuvent être considérés comme substance active ou excipient en fonction de la formulation. Ces cas sont illustrés par des exemples ci-dessous.

⁴ 21 CFR §210.3(8).

⁵ NPC. Drug Administration Law of China, Chapter X, Article 102. Février 2001.

⁶ Article 1(1)(a)3b of the Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products.

Exemple des cyclodextrines

Les cyclodextrines appartiennent au groupe des oligosaccharides cycliques. Elles sont utilisées dans différents produits grâce à leurs différentes fonctions. Elles peuvent améliorer la solubilité dans l'eau de substances actives peu solubles. Elles permettent de changer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des substances actives. Elles sont également utilisées pour diminuer ou prévenir les irritations gastro-intestinales et oculaires, et réduire ou éliminer les odeurs ou goûts des substances actives⁷.

Exemple du sorbitol

Le sorbitol entre dans la composition de médicaments en tant que substance active, notamment dans le traitement de la constipation, grâce à son effet laxatif.

Il peut également être utilisé comme excipient dans des poudres, comprimés, ou granules car il permet d'apporter du volume à ces formes pharmaceutiques. C'est aussi un liant, c'est-à-dire qu'il permet d'agglomérer l'excipient et le principe actif. Enfin, il s'agit également d'un édulcorant.

Les excipients sont choisis selon les caractéristiques de la substance active (lipophile, hydrophile, biologique, ...etc.), de la forme galénique souhaitée (comprimé, capsule, solution pour injection parentérale, ...etc.) et de la voie d'administration (orale, parentérale, ...etc.). Ils peuvent être distingués selon leurs fonctions (désintégrant, liant, antioxydant, ...etc.), selon leur origine (produit synthétique vs produit naturel), ou encore selon leur usage récent ou non (usage bien établi vs nouveaux excipients). Certains ne sont pas produits exclusivement pour un usage pharmaceutique : ils peuvent également être utilisés dans le secteur agro-alimentaire et cosmétique.

1.2 Mélange d'excipients

Différents types d'excipients peuvent être distingués : les excipients dits « standards », les « mixed excipients » et les « co-processed excipients »⁸.

⁷ CHMP. Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use (EMA/CHMP/495747/2013). 9 Octobre 2017.

⁸ IPEC Europe. Composition Guide for Pharmaceutical Excipients. 2020.

Les excipients standards sont décrits ou non dans les pharmacopées. Ils ne sont ni des « mixed excipients », ni des « co-processed excipients ». Les excipients standards peuvent contenir d'autres composants comme des additifs.

Les « mixed excipients » sont définis comme un mélange de deux ou plusieurs excipients décrits à la pharmacopée ou non et produits au moyen d'un procédé à énergie faible à moyenne. Les composants conservent leurs identités chimiques individuelles. Les excipients mélangés peuvent être solides, liquides ou semi-solides. Le mélange physique simple est généralement de courte durée.

Les « co-processed excipients » comprennent deux ou plusieurs excipients décrits à la pharmacopée ou non. Ils sont conçus d'une façon qui modifie physiquement les propriétés physiques et / ou fonctionnelles d'une manière qui ne peut pas être obtenue par un simple mélange physique, et sans changement chimique significatif (pas de nouvelles liaisons co-valentes). De nombreuses méthodes peuvent être utilisées, y compris des opérations standard telles que la granulation, le broyage, etc.

1.3 Nouveaux excipients vs excipients connus

Les nouveaux excipients désignent l'utilisation de ceux-ci pour la première fois dans un médicament, ou pour la première fois sur une nouvelle voie d'administration, selon la définition ICH⁹. L'entité chimique peut donc être nouvelle ou avec un usage bien établi qui n'a jusqu'alors pas été utilisé dans un produit pharmaceutique. Ainsi, si un excipient usuellement utilisé par voie orale est maintenant utilisé par voie parentérale, il sera considéré comme nouveau et pourra apporter de fortes améliorations concernant les alternatives thérapeutiques des patients, ou encore concernant les performances d'un principe actif. Dans ce cas, lors de la mise sur le marché de l'excipient, l'excipient devra être suffisamment caractérisé. Des données concernant la sécurité et des données toxicologiques seront également attendues.

Concernant la mise sur le marché des nouveaux excipients, ils seront évalués au cours de la première demande d'AMM d'un médicament dont ils entrent dans la composition. Les compagnies pharmaceutiques peuvent être réticentes à intégrer un nouvel

⁹ ICH M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Step 4, 2004.

excipient dans la formulation de leur médicament. En effet, des données supplémentaires sont requises, comme le détail du procédé de fabrication, la caractérisation de l'excipient, les contrôles effectués... Celles-ci engendrent un coût et un délai plus importants pour le développement du produit fini.

Par opposition, il existe donc les excipients d'ores et déjà connus. Ils peuvent être décrits dans des pharmacopées. Il s'agit de recueils qui recensent historiquement les plantes à usage thérapeutique, les substances d'origine animale ou minérale et les substances chimiques. Il existe plusieurs pharmacopées dans le monde, elle s'applique à un territoire donné. Il existe par exemple la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée des Etats-Unis (USP), la Pharmacopée Chinoise (ChP), ou encore la Pharmacopée Japonaise (JP)...etc. Les pharmacopées décrivent un ensemble de normes et des spécifications nécessaires au contrôle de la qualité des excipients (tests analytiques utilisés pour identifier la substance, doser les impuretés, ... etc.). Il est possible de se référer à ses normes lors de la mise sur le marché de l'excipient. Par ailleurs, la conformité aux pharmacopées peut être obligatoire, c'est le cas en France, où le Code de Santé Publique précise que les matières premières à usage pharmaceutiques doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée, si elles existent¹⁰.

Les autorités américaines maintiennent à jour une base de données, nommée l'Inactive Ingredient Database (IID). Elle peut être utilisée pour vérifier si un excipient a déjà été utilisé dans une formulation de médicament sur le marché des Etats-Unis¹¹. D'autres sources peuvent être utilisées, pour la France, le « Vidal¹² », en Allemagne, les « Die Rote Listen¹³ » ou au Royaume-Uni « The Electronic Medicines Compendium¹⁴ ».

¹⁰ Article L5138-3 du Code de la Santé Publique.

¹¹ FDA. Inactive Ingredient Database. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Consulté le 11 janvier 2022.

¹² Vidal. <https://www.vidal.fr/>. Consulté le 11 janvier 2022.

¹³ Die Rote Listen. <https://www.rote-liste.de/>. Consulté le 11 janvier 2022.

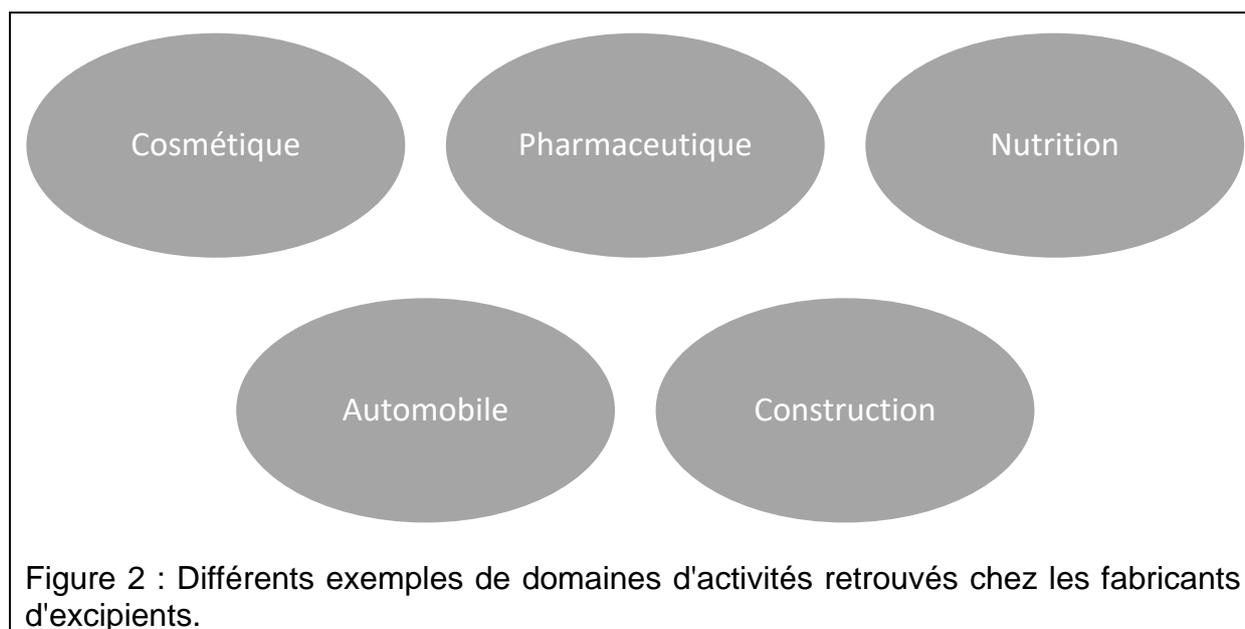
¹⁴ The Electronic Medicines Compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc>. Consulté le 11 janvier 2022.

2. Le marché de l'excipient

Pour présenter le marché de l'excipient, nous verrons que les fabricants d'excipients possèdent dans la plupart des cas des activités très diversifiées qui ne sont pas forcément toutes d'ordre pharmaceutique (2.1). Nous verrons également que des acteurs de ce secteur d'activités soutiennent l'importance du développement de nouveaux excipients (2.2).

2.1 Des activités diversifiées

Le marché de l'excipient est un marché très dispersé, on ne peut définir une industrie type de l'excipient. Bien souvent la vente d'excipient ne dépasse pas 5% du chiffre d'affaire de ces fabricants et par conséquent leurs activités sont diversifiées¹⁵. Les entreprises travaillent également sur d'autres secteurs industriels (figure 2).



L'offre de ces fabricants est également est bien souvent présente dans diverses régions géographiques, ajoutant à la diversité des activités, l'hétérogénéité des réglementations dans les différents pays.

¹⁵ L'usine nouvelle. Un marché difficile à réglementer. 1^e décembre 2010. <https://www.usinenouvelle.com/article/un-marche-difficile-a-reglementer.N1528417>. Consulté le 11/01/2022.

Les fabricants d'excipients ont donc l'obligation de répondre à plusieurs normes et réglementations pour une même usine et parfois pour une même ligne de fabrication pour les substances qui pourront être vendues comme ingrédient alimentaire et ingrédient pharmaceutique.

Des exemples de fabricants d'excipients et de leurs différents domaines d'activité sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Exemple de fabricants d'excipients pharmaceutiques avec leurs implantations et domaines d'activités.

Fabricant d'excipient	Implantations	Domaines d'activités
Aceto ¹⁶ 	Etats-Unis Canada Chine Inde France Allemagne Pays-Bas Singapour	Produits chimiques Ingrédients nutritionnels Produits pharmaceutiques (réactifs, intermédiaires, substances actives et excipients)
Roquette Frères ¹⁷ 	Europe Etats-Unis Asie Brésil	Produits pharmaceutiques Cosmétique Agro-alimentaire Chimie Cartons et papier
BASF ¹⁸ 	Europe Amérique Afrique Asie	Automobile et Transport Chimie Electronique et Electricité Papier Produits pharmaceutiques
Colorcon ¹⁹ 	Europe Amérique Asie Australie	Pharmaceutique Nutrition
Tereos ²⁰ 	Europe Brésil Asie	Agro-alimentaire Produits pharmaceutiques Chimie Energies
Meggle ²¹ 	Etats-Unis Brésil Europe Dubaï Singapour Chine Japon	Nutrition Excipients pharmaceutiques

¹⁶ Aceto. <https://aceto.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.

¹⁷ Roquette. <https://fr.roquette.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.

¹⁸ BASF Pharma. <https://pharma.basf.com/solutions>. Consulté le 11 janvier 2022.

¹⁹ Colorcon. <https://www.colorcon.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.

²⁰ Tereos. <https://tereos.com/fr/>. Consulté le 11 janvier 2022.

²¹ Meggle. <https://www.meggle-pharma.com/fr/home.html>. Consulté le 11 janvier 2022.

2.2 Besoin de nouveaux excipients

La plupart des excipients qui circulent actuellement sont des excipients à usage bien établi, et qui sont décrits dans les différentes pharmacopées. Comme le décrivent Kozarewicz P. et Loftsson T.²², ce sont bien souvent les excipients les plus connus dans la voie d'administration souhaitée qui seront priorisés (figure 3).

Priority	Substance type	Reason
1	Excipient previously used for identical route of administration at the same or higher concentrations in marketed drug products	Can be used without any additional toxicological evaluations. Little or no need to supply additional information in support of the regulatory approval of the drug product
2	Excipient previously used for identical route of administration but at lower concentrations than in the new product	Only limited additional pre-clinical evaluation is needed
3	Excipient previously used in drug products although not for identical route of administration	The safety profile of the excipient is well known and, thus, only some additional pre-clinical data have to be supplied to demonstrate its safety when given via new route of administration
4	Excipient that is used in marketed cosmetic or food products	Some safety data are available which lowers the need for extensive pre-clinical evaluations. Pre-clinical evaluation is needed although less than for a new chemical entity
6	New excipient (i.e. new chemical entity) not used before in drug, food or cosmetic product. New synthetic compound	Extensive pre-clinical evaluations have to be performed to demonstrate its safety. The pharmacokinetics of the new excipient has to be determined

Figure 3 : Priorisation de l'excipient basé sur son usage connu dans un médicament, de l'alimentation ou encore des cosmétiques¹⁷. Le but recherché avec une telle priorisation est d'éviter des coûts ou des délais supplémentaires qu'engendrerait le développement d'un nouvel excipient.

Toutefois, l'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) publiait le 15 mars 2021 un article pour appuyer le besoin de nouveaux excipients dans le cadre de développement de nouveaux médicaments innovants²³. L'IPEC est une association internationale qui met en relation les fabricants d'excipients. Elle est divisée en plusieurs associations régionales selon l'origine des fabricants : IPEC Americas (créée en 1991), IPEC Europe (créée en 1992), IPEC Japan (créée en 1992), IPEC China (créée en 2008) et IPEC India (créée en 2014).

Dans son article, l'IPEC Europe estime que les nouveaux excipients pourraient permettre plus d'innovation et faciliter la formulation des candidats-médicaments, améliorant donc leur qualité, sécurité et efficacité. Il est par ailleurs estimé par l'auteur que 15% des candidats médicaments échouent lors des essais cliniques de Phase I à cause d'une mauvaise solubilité entraînant une faible biodisponibilité. De plus, les traitements innovants, en particulier dans le domaine des produits biologiques, par

²² Kozarewicz P, Loftsson T. Novel excipients – Regulatory challenges and perspectives – The EU insight. Int J Pharm. 30 juillet 2018;546(1):176-9.

²³ IPEC Europe. Position Paper, Innovative Medicines need Innovative (novel) Excipients, How Novel Excipients can foster patient access to innovative and affordable Medicines. Mars 2021.

exemple les vaccins à ARNm, augmentent la nécessité d'utiliser de nouveaux excipients.

Les autorités américaines se penchent également sur le sujet, et elles ont lancé en juillet 2021 le *Novel Excipient Review Pilot Program*²⁴ pour promouvoir et supporter le développement de nouvel excipient, dans des cas où les fabricants d'excipients et les développeurs de médicaments ont rencontré des difficultés à utiliser les excipients existants. Ce programme est lancé pour des excipients qui n'ont jamais été utilisés dans des médicaments ou des aliments.

3. L'excipient dans le dossier d'AMM

Dans un premier temps l'ICH sera présenté, car il joue un rôle prépondérant dans le dossier d'AMM par les lignes directrices qu'il propose et qui sont reconnues par de nombreuses autorités (3.1). Ensuite les différents modules du dossier d'AMM seront présentés (3.2), et nous verrons où sont situées les informations relatives à l'excipient dans celui-ci (3.3). Finalement, les autorités compétentes qui évaluent ces dossiers d'AMM seront présentées.

3.1 ICH

L'*International Council for Harmonisation* (ICH) a été créé en 1990, il réunit les organismes de réglementation et des acteurs de l'industrie pharmaceutique²⁵. Grâce aux discussions concernant les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments, il a pour but une plus grande harmonisation des requis réglementaires à travers le monde. L'ICH élabore diverses lignes directrices avec la participation d'experts de la réglementation et de l'industrie. Dans le processus d'élaboration de ces lignes directrices, une phase de consultation publique est respectée.

L'ICH a notamment publié une ligne directrice concernant le contenu du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. Un format harmonisé a été développé, pour le

²⁴ FDA. Novel Excipient Review Pilot Program. Juillet 2021. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-excipient-review-pilot-program>. Consulté le 11 janvier 2022.

²⁵ ICH Official website. Mission. <https://www.ich.org/page/mission>. Consulté le 11 janvier 2022.

dossier d'AMM. Il donne les indications sur ce qui doit apparaître dans chacun des chapitres. C'est ce qu'on appelle le *Common Technical Document* (CTD). La plupart des pays des principaux marchés reconnaissent à ce jour les lignes directrices ICH (Etats-Unis, Europe, Japon, Chine...etc).

Dans l'élaboration du CTD, il sera essentiel de tenir compte des lignes directrices ICH, notamment celles relatives à la qualité en ce qui concerne les fabricants d'excipients. Elles portent sur plusieurs thèmes détaillés dans le tableau 3 ci-dessous (certains sont encore en cours de développement). Elles décrivent les principes généraux, et la méthodologie qui doit être appliquée. Par exemple, elles adressent la question de la méthodologie qui doit être utilisée pour réaliser une analyse de risques de présence de métaux lourds dans le composé.

Tableau 3 : Thèmes abordés par les lignes directrices ICH.

Numérotation ICH	Thématiques abordées
Q1A – Q1F	<i>Stability</i>
Q2	<i>Analytical Validation</i>
Q3A – Q3E	<i>Impurities</i>
Q4A – Q4B	<i>Pharmacopoeias</i>
Q5A – Q5E	<i>Quality of Biotechnological Products</i>
Q6A – Q6B	<i>Specifications</i>
Q7	<i>Good Manufacturing Practice</i>
Q8	<i>Pharmaceutical Development</i>
Q9	<i>Quality Risk Management</i>
Q10	<i>Pharmaceutical Quality System</i>
Q11	<i>Development and Manufacture of Drug Substances</i>
Q12	<i>Lifecycle Management</i>
Q13	<i>Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products</i>
Q14	<i>Analytical Procedure Development</i>

3.2 Le dossier d'AMM

Pour que les médicaments puissent être commercialisés, ils doivent préalablement obtenir une AMM, afin de démontrer leur qualité, efficacité et sécurité. Différentes sections du CTD sont décrites dans les guides ICH M4, seul le Module 1 est spécifique à la région dans laquelle est déposé le dossier (figure 4).

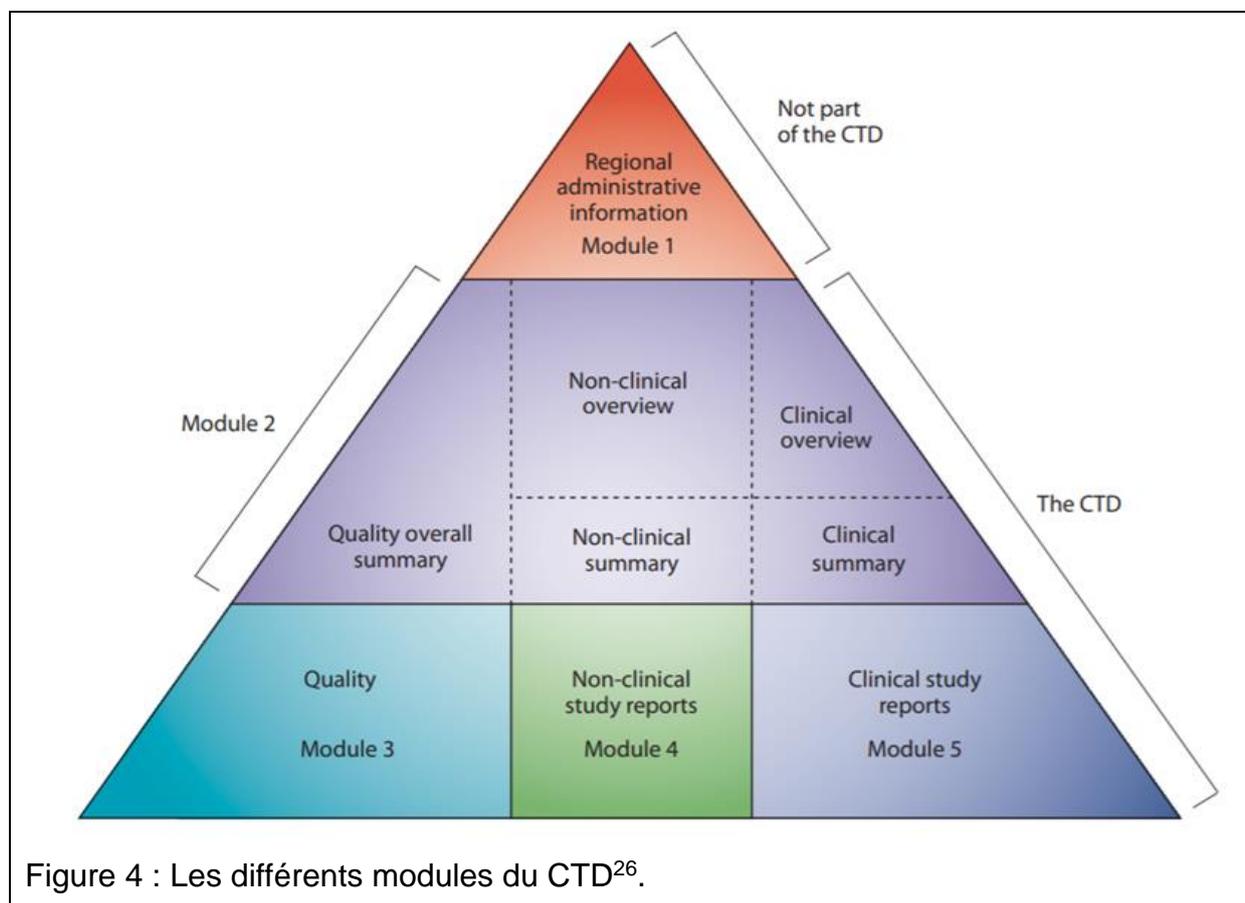


Figure 4 : Les différents modules du CTD²⁶.

Le Module 1 regroupe les informations administratives pour la soumission du dossier. On retrouve des éléments comme l'*Application Form* ou la *Cover Letter*. Les données sont différentes selon les exigences spécifiques de la zone d'enregistrement. Par exemple, pour une AMM européenne, on peut y retrouver le Plan d'Investigation Pédiatrique, l'inscription du nom en braille...

²⁶ ICH. The CTD triangle. https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf. Consulté le 11 janvier 2022.

Le Module 2 est lui un résumé du dossier. Il comporte une introduction générale du produit, la classe pharmacologique, le mécanisme d'action... Il contient également le résumé du Module 3, du Module 4 et du Module 5.

Le Module 3 comporte les données relatives à la qualité du produit, comme la description du procédé de fabrication, les informations relatives aux impuretés. Il est divisé en deux parties : la partie 3.2.S qui concerne la substance active et la partie 3.2.P qui elle concerne le produit fini.

Le Module 4 compile les rapports des études précliniques de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie. Ce module témoigne de la sécurité du produit.

Enfin, le Module 5 est relatif à l'efficacité du produit et contient les rapports des essais cliniques (pré- et post-AMM).

3.3 Données relatives à l'excipient dans le dossier d'AMM

Les données relatives à la qualité de l'excipient seront présentées dans le module 3 du CTD, relatif à la qualité. Cette section se divise en deux parties : 3.2.S Drug Substance et 3.2.P Drug Product. Cette deuxième partie contient les informations relatives à l'excipient. Les données relatives à l'excipient à présenter dans les différentes sections sont brièvement expliquées dans le tableau 4²⁷.

Tableau 4 : Données relatives aux excipients à présenter dans le Module 3 du dossier d'AMM.

Sections du module 3	Données présentées
3.2.P.1 Description and composition of the drug product	Liste des excipients utilisés pour la formulation avec, dénomination (nom commercial et grade commercial si nécessaire pour identification), quantité présente, fonction et référence à un standard approprié.
3.2.P.2 Pharmaceutical development	Cette section présente le choix des excipients, en prenant en compte la compatibilité avec la substance active et les autres excipients. Le choix de sa concentration et ses

²⁷ ICH M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Step 4, 2004.

Sections du module 3	Données présentées
	<p>caractéristiques peuvent influencer les performances du médicament (stabilité, biodisponibilité) ou son procédé de fabrication, et doivent donc être expliqués.</p>
3.2.P.4.1 Specifications	<p>Cette section décrit les spécifications de l'excipient (quantité limite d'endotoxines, quantité en solvants résiduels, ...).</p> <p>Il est admis qu'il est possible dans cette section de se référer à une pharmacopée si l'excipient y est décrit.</p> <p>Si l'excipient n'est pas décrit dans une pharmacopée, il faudra établir ces spécifications avec des types de tests basés sur les caractéristiques physiques, des tests d'identification, des tests de pureté (avec une limite individuelle ou totale), des tests de limite (et leurs paramètres de validation), et tout autre test nécessaire qui pourrait démontrer une influence sur la performance du médicament.</p>
3.2.P.4.2 Analytical procedures	<p>Cette section doit présenter les tests analytiques réalisés sur l'excipient. On peut se référer à une pharmacopée lorsque l'excipient y est décrit, dans ce cas uniquement les tests supplémentaires ou alternatifs doivent être décrits.</p>
3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures	<p>Cette section décrit la validation des tests analytiques présentés précédemment. De la même façon pour cette section, on peut se référer à une pharmacopée. Dans ce cas, uniquement la validation des tests réalisés de façon supplémentaire ou alternative à la pharmacopée sont décrits dans cette section.</p>
3.2.P.4.4 Justification of specifications	<p>La justification des spécifications de l'excipient est présentée.</p> <p>Si l'excipient est décrit à la pharmacopée cette justification n'est normalement pas requise. Elle n'est pas non plus requise systématiquement si l'excipient est bien connu, qu'il est utilisé dans un médicament similaire depuis une longtemps et si les caractéristiques et propriétés n'ont pas été changée significativement.</p>

Sections du module 3	Données présentées
3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin	La sécurité virale et le risque <i>Transmissible Spongiform Encephalopathies</i> (TSE) doivent être documentés.
3.2.P.4.6 Novel excipients	<p>Une description détaillée de l'excipient, ses fonctions et conditions d'emplois doivent être fournies. La documentation sur la chimie de l'excipient est demandée, incluant : l'origine, le fabricant et son adresse, sa structure, des propriétés (physiques, chimiques, test d'identification et de pureté), le détail du procédé de fabrication, les méthodes de validation des analyses (des tests de lots), des tests microbiologiques, la contamination, les impuretés...etc.</p> <p>C'est également l'endroit où on attend les données toxicologiques sur le nouvel excipient.</p>
3.2.P.5 Control of drug product	<p>Cette section traite des contrôles réalisés sur le produit fini. Il n'y a pas de nécessité de procéder à un test d'identité et essai pour les excipients dans le médicament. En cas de présence d'anti-oxydants et de conservateurs, les spécifications devront inclure un test d'identification et de détermination du contenu, avec des limites.</p>
3.2.P.8 Stability	<p>La section stabilité consiste à présenter la stabilité du médicament. On montre les résultats à différentes échéances, selon le protocole établi. Le maintien des propriétés physico-chimiques du médicament dépend en partie des propriétés et stabilités des excipients. Si le médicament est sous forme liquide, l'efficacité du conservateur anti-microbiologique devra être établie.</p>

Nous voyons donc dans ces requis que si l'excipient est décrit dans une pharmacopée, la description des excipients dans ces sections sera allégée car ils pourront simplement y faire référence.

Une annexe « 3.2.A.3 Excipients » peut être déposée dans le cas d'un nouvel excipient, ou dans le cas d'un excipient qui n'est pas décrit dans une pharmacopée²⁸. Cette annexe pourra permettre de fournir de plus amples informations sur l'excipient.

Les données relatives à la sécurité de l'excipient, à la toxicologie seront considérées dans le Module 4 et le Module 5 du dossier d'AMM. Le fabricant d'excipient doit partager le maximum d'informations de sécurité qu'il a en sa possession, au titulaire du dossier.

3.4 Les autorités compétentes pour l'évaluation de l'excipient aux Etats-Unis, en Chine et en Europe au travers du dossier d'AMM

Les excipients lorsqu'ils sont évalués au travers du dossier d'AMM, sont évalués vis-à-vis du produit fini et non pas de façon indépendante. Le fabricant doit donc transmettre certaines données nécessaires au titulaire de l'AMM, d'autant plus si le produit n'est pas décrit dans une pharmacopée.

Ils sont évalués par les autorités compétentes des différentes régions du monde. Les autorités compétentes pour les marchés des Etats-Unis, de la Chine et de l'Europe sont les suivantes.

3.4.1 Aux Etats-Unis

La *Food and Drug Administration* (FDA) est responsable aux Etats-Unis de l'évaluation des dossiers de demandes d'AMM²⁹. Elle a la charge d'évaluer les nouveaux médicaments depuis 1906. Cette agence a dans son champ d'action la supervision de la sécurité entre autres des produits alimentaires et des produits de santé, la réglementation de la fabrication, la commercialisation et la distribution des produits du tabac afin de protéger la santé publique et de réduire le tabagisme chez les mineurs. Elle a pour but de promouvoir la santé publique en contribuant à l'accélération des innovations qui permettront aux produits de santé d'être plus sûrs, abordables et pour aider le public à obtenir les informations précisés et scientifiques.

Les divisions appelées *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) et *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) sont chargées de l'évaluation des dossiers

²⁸ ICH M4Q Implementation Working Group. Questions & Answers (R1). 17 Juillet 2003.

²⁹ FDA. What We Do. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Consulté le 11 janvier 2022.

de demandes d'AMM, pour les produits chimiques et biologiques, avant leur approbation ou non sur le territoire des Etats-Unis.

3.4.2 En Chine

Pour la Chine, l'agence responsable de l'évaluation des dossiers de demandes d'AMM s'appelle la *National Medical Products Agency* (NMPA)³⁰. L'agence a été fondée en 2018 (suite à une réorganisation de leur agence de santé, qui était anciennement appelée la CFDA). La NMPA a notamment pour mission de superviser l'implémentation de la pharmacopée chinoise, et de superviser le système d'enregistrement des médicaments.

C'est tout particulièrement le *Center for Drug Evaluation* (CDE) qui se charge de l'évaluation des dossiers de demandes d'AMM pour les médicaments, avant leur mise sur le marché³¹.

3.4.3 En Europe

L'*European Medicines Agency* (EMA) est l'agence de santé de l'Union Européenne, elle a été créée en 1995³². L'EMA a pour mission de faciliter le développement et l'accès aux médicaments. L'agence va notamment évaluer les demandes d'AMM, contrôler la sécurité des médicaments au long de leur cycle de vie.

Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) est responsable de l'évaluation des dossiers d'AMM pour les médicaments à usage humain qui sont soumis à l'EMA. A l'issue de l'évaluation, le CHMP rend son avis, et c'est la Commission Européenne qui octroie ou non l'AMM. Les types de médicaments dont les dossiers qui sont soumis à l'EMA sont listés dans le tableau 5. Ils sont soumis en procédure centralisée³³.

³⁰ NMPA. Main Responsibilities of the National Medical Products Administration. http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/18/c_377587.htm. Consulté le 11 janvier 2022.

³¹ NMPA. Department of Drug Registration (Department of TCMs and Ethno-Medicines Regulation). http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/18/c_377593.htm. Consulté le 11 janvier 2022.

³² European Medicines Agency. What we do. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. Consulté le 11 janvier 2022.

³³ Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

Tableau 5 : Médicaments entrants dans le champ de la procédure centralisée (évaluation par l'EMA)³⁴.

Champ obligatoire, les types de médicaments cités sont obligatoirement soumis selon la procédure centralisée.	Champ optionnel, les types de médicaments cités peuvent être soumis selon la procédure centralisée.
<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments dérivés des biotechnologies - Médicaments de thérapies innovantes - Médicaments innovant à usage vétérinaire - Médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires - Médicaments désignés comme médicament orphelin 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active. - Médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique - Médicament présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire

Dans les autres situations, les médicaments pourront être évalués, par des autorités de santé des différents pays de l'Union Européenne. Ils sont évalués selon les procédures qu'on appelle décentralisées, de reconnaissance mutuelle, ou encore nationales. S'ils sont autorisés, ils le seront uniquement dans les Etats de l'Union Européenne qui ont été choisis par le titulaire de l'AMM lors du dépôt du dossier d'AMM aux autorités.

³⁴ European Medicines Agency. Authorisation of medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Consulté le 11 janvier 2022.

PARTIE 2 : Dossiers réglementaires aux Etats-Unis, en Chine et en Europe

Dans cette seconde partie, nous allons voir qu'il existe différents dossiers réglementaires spécifiques aux excipients pour les régions considérées : les Etats-Unis (1), la Chine (2) et l'Europe (3). En effet, nous avons vu que c'est le laboratoire pharmaceutique qui détient le dossier d'AMM qui doit compiler les informations sur la qualité et la sécurité des excipients. Parfois une partie de ces données peuvent être issues du savoir-faire des fabricants, il peut s'agir de données confidentielles que les fabricants ne souhaitent pas partager directement avec leur client. Certaines autorités ont donc mis en place des dossiers réglementaires relatifs aux excipients pour permettre la transmission de ces informations directement aux autorités de santé. Ces dossiers réglementaires fournissent aux autorités concernées toutes les informations sur les excipients, et peuvent être rédigés pour faciliter l'approbation du dossier d'AMM du client. Nous allons présenter ces dossiers pour les différentes régions étudiées, et nous mettrons en évidence leurs spécificités. Nous verrons donc que, malgré leurs similarités, ils ont chacun leurs caractéristiques propres. Enfin, un schéma synthétique des différents acteurs entrant en jeu dans le dépôt d'un dossier réglementaire excipient, dans les différentes régions, sera présenté (4).

1. Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les dossiers réglementaires excipients sont ce qu'on appelle des *Drug Master Files* (DMF). Nous allons les présenter et voir qu'ils sont une possibilité pour enregistrer un excipient aux Etats-Unis (1.1), avant de montrer le type d'information qu'ils contiennent (1.2). Enfin, nous verrons de quelle façon les fabricants d'excipients interagissent avec leurs clients, les titulaires d'AMM, pour échanger sur les informations relatives au DMF (1.3).

1.1 DMF de type IV

Aux Etats-Unis, les informations relatives aux excipients pourront être soumises dans le dossier d'AMM du médicament. Toutefois, le fabricant d'excipients a également la possibilité de soumettre à la FDA son propre dossier réglementaire, le DMF³⁵, pour la mise sur le marché d'un excipient.

La FDA décrit différents types de DMF, cités dans le tableau 6. Pour les excipients, il s'agit du DMF de type IV. Autrefois, il existait un DMF de type I (*Manufacturing Site, Facilities, Operating Procedures, and Personnel*) qui n'est toutefois plus utilisé aujourd'hui³⁶.

Tableau 6 : Différents types de DMF aux Etats-Unis.

Type de DMF aux Etats-Unis	
Type II	<i>Drug Substance, Drug Substance Intermediate, and Material Used in Their Preparation; or Drug Product</i>
Type III	<i>Packaging Material</i>
Type IV	<i>Excipient, Colorant, Flavor, Essence, or Material Used in Their Preparation</i>
Type V	<i>FDA-Accepted Reference Information</i>

1.2 Contenu du DMF de type IV

Le dossier réglementaire couvre les informations CMC (*Chemistry, Manufacturing and Controls*) d'un excipient. Il est organisé selon les guides ICH, on y retrouve le module 1, le module 2 et le module 3, décrit par le guide ICH M4Q³⁷. La partie qui décrit l'excipient en détail dans le DMF est le module 3, sa structure est présentée dans le tableau 7. Pour la rédaction de ces sections, il faudra se référer aux guides ICH relatifs à la qualité.

³⁵ 21 CFR 314.420

³⁶ FDA. Drug Master Files: Guidelines. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/drug-master-files-guidelines>. Consulté le 12 janvier 2022.

³⁷ ICH M4Q (R1), The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Quality, Step 4, 2002.

Tableau 7 : Contenu du module 3, selon l'ICH M4Q.

Sections du dossier excipient	Contenu décrit dans les sections
<p>3.2.S.1 General Information 3.2.S.1.1 <i>Nomenclature</i>, 3.2.S.1.2 <i>Structure</i>, 3.2.S.1.3 <i>General Properties</i></p>	<p>On retrouve dans cette partie la description de la nomenclature, les noms ou codes internationaux qui peuvent être utilisés pour dénommer l'excipient.</p> <p>On présente la structure, avec la formule chimique, la stéréochimie et la formule moléculaire.</p> <p>Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de l'excipient est présentée.</p>
<p>3.2.S.2 Manufacture 3.2.S.2.1 <i>Manufacturer</i>, 3.2.S.2.2 <i>Description of Manufacturing Process and Process Controls</i>, 3.2.S.2.3 <i>Control of Materials</i>, 3.2.S.2.4 <i>Control of Critical Steps and Intermediates</i>, 3.2.S.2.5 <i>Process Validation and/or Evaluation</i>, 3.2.S.2.6 <i>Manufacturing Process Development</i></p>	<p>Cette section renseigne le nom, l'adresse et la responsabilité des fabricants.</p> <p>Les différentes étapes de fabrication sont présentées, un schéma doit être utilisé pour les représenter. On présente les différentes matières introduites (réactifs, solvants...), les étapes critiques et les paramètres critiques. On représente également les différentes conditions (températures, pressions, ...).</p> <p>Les différentes matières utilisées dans la fabrication du composé sont également décrites (fournisseurs, contrôles analytiques...).</p> <p>Les tests et les critères d'acceptation des contrôles des étapes critiques sont présentés, les tests réalisés sur les intermédiaires seront décrits.</p> <p>On explique également comment le procédé a été validé.</p> <p>On finit cette section avec une discussion sur les changements significatifs qui ont pu être effectués sur le procédé de fabrication (taille de lot par exemple).</p>
<p>3.2.S.3 Characterisation</p>	<p>On mentionne dans cette section la façon dont la structure a été caractérisée, en se basant sur la voie</p>

Sections du dossier excipient	Contenu décrit dans les sections
<p>3.2.S.3.1 <i>Elucidation of Structure and Other Characteristics,</i> 3.2.S.3.2 <i>Impurities</i></p>	<p>de synthèse. Des analyses de spectres peuvent être fournies. Une discussion sur les impuretés est aussi présente dans cette section.</p>
<p>3.2.S.4 Control of Drug Substance 3.2.S.4.1 <i>Specifications,</i> 3.2.S.4.2 <i>Analytical Procedures,</i> 3.2.S.4.3 <i>Validation of Analytical Procedures,</i> 3.2.S.4.4 <i>Batch Analyses,</i> 3.2.S.4.5 <i>Justification of Specifications</i></p>	<p>Ici, les spécifications devront être décrites. Les procédures analytiques utilisées pour tester l'excipient seront fournies. La validation analytique de ces procédures seront également fournies. Cette section décrit également des résultats de lots. La justification des spécifications sera apportée.</p>
<p>3.2.S.5 Reference Standards or Materials</p>	<p>Cette section permet de décrire les standards de référence utilisés pour tester l'excipient.</p>
<p>3.2.S.6 Container Closure System</p>	<p>Le système contenant l'excipient sera décrit ici. Une description des matériaux du packaging primaire et de leurs spécifications sera fournie. Une brève description du packaging secondaire devra également être apportée. La pertinence des choix des matières devra être discutée.</p>
<p>3.2.S.7 Stability 3.2.S.7.1 <i>Stability Summary and Conclusions,</i> 3.2.S.7.2 <i>Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment,</i> 3.2.S.7.3 <i>Stability Data</i></p>	<p>La dernière section du dossier présente le type d'études réalisées. Un résumé sera fourni, il inclura les résultats par exemple d'études de dégradation forcée et en conditions de stress. Les conclusions sur les conditions de stockage, la date de réanalyse ou la durée de conservation seront apportées. S'il y a lieu, le protocole de stabilité post-approbation et le <i>stability commitment</i> (engagement à suivre des données de stabilité) doivent être fournis.</p>

Dans certaines sections, comme celle décrivant les spécifications ou encore celle présentant les méthodes analytiques, le guide ICH M4Q informe qu'il est possible de se référer à une pharmacopée existante si la substance y est décrite.

Toutefois dans son le guide en draft de la FDA nommé « *Drug Master Files, Guidance for Industry* »³⁸, la FDA recommande de soumettre un DMF uniquement lorsque les informations relatives au CMC, à la sécurité de l'excipient ne sont pas disponibles en se référant à des réglementations ou à l'USP-NF, comme les nouveaux excipients. De plus, il a été admis par la FDA que les DMF de type IV des excipients décrits dans une monographie USP-NF et conforme à cette monographie ne sont en général pas évalués³⁹.

1.3 Interactions avec le client autour du DMF de type IV

Lors de la demande d'AMM, le titulaire de l'AMM pourra intégrer des informations relatives à l'excipient dans son dossier réglementaire et faire référence au DMF du fabricant d'excipient, s'il existe. Pour cela, il suffit de demander une lettre d'accès (appelée LoA, ce qui signifie *Letter of Authorization*) au fabricant d'excipient. Dans cette LoA, le fabricant d'excipient autorise une compagnie à faire référence aux informations incluses dans son DMF dans une ou plusieurs de ses demandes d'AMM. Il autorise également la FDA à évaluer les informations contenues dans son DMF, lors de la revue de la demande d'AMM de la compagnie autorisée. Le titulaire de l'AMM et le fabricant d'excipient déposeront donc tous les deux des dossiers réglementaires auprès de la FDA. Le DMF sera examiné uniquement si une demande d'AMM y fait référence. De plus, un DMF pourra être référencé dans plusieurs demandes d'AMM.

Une fois que son dépôt est réalisé auprès de la FDA, le titulaire du DMF devra soumettre, chaque année, un *annual report*. C'est un état des lieux des actions réalisées autour du DMF (variations, soumission de LoA, ...) durant l'année écoulée. Cet *annual report* reprend notamment la liste des *authorized parties*, compagnies autorisées à se référer au DMF dans leurs dossiers d'AMM et des autorisations qui ont été annulées. En effet, le titulaire du DMF peut retirer une compagnie des *authorized*

³⁸ FDA. Drug Master Files, Draft guidance for Industry. 19 novembre 2019.

³⁹ FDA. Slide 35 of CDER SBIA Webinar. 4 février 2016. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/cder-small-business-and-industry-assistance-cder-sbia-webinar-new-requirement-electronic-submission>. Consulté le 20 mars 2022.

parties. Cela se fait en soumettant ce qu'on appelle une *withdrawal letter*, auprès de la FDA.

Enfin, le titulaire du DMF est tenu de maintenir à jour son dossier réglementaire et d'informer les *authorized parties* et les autorités de tout changement pouvant impacter la qualité du médicament.

2. Chine

En Chine, nous verrons qu'il existe des DMF excipients, et qu'il s'agit même d'une obligation d'enregistrer son excipient de cette façon (2.1). Nous présenterons son contenu (2.2) et nous montrerons qu'il existe toutefois des dérogations à cet enregistrement, bien que celles-ci soient très restrictives (2.3).

2.1 DMF excipient chinois

En Chine, la NMPA a publié en 2019, une réglementation fixant les requis pour la revue et l'approbation des excipients⁴⁰. Il est obligatoire d'enregistrer un dossier réglementaire pour l'importation d'excipients sur le territoire chinois, sauf si l'excipient entre dans le champ des dérogations. Le fabricant d'excipient devra donc déposer un DMF, qui devra être rédigé en chinois.

Comme aux Etats-Unis, la revue et l'approbation de l'excipient sont liées à celles du médicament final⁴¹. Le fabricant d'excipient et le titulaire du dossier réglementaire de l'excipient vont chacun déposer un dossier réglementaire auprès du CDE, par le biais d'une filiale présente sur le sol chinois ou par le biais d'un agent chinois. Le fabricant de l'excipient doit fournir une lettre d'accès à son DMF au titulaire de l'AMM, afin que l'évaluation se fasse conjointement par l'autorité chinoise qui a en sa possession les deux dossiers réglementaires soumis : le DMF et l'AMM.

⁴⁰ Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), issued on July 16, 2019.

⁴¹ Announcement of CFDA on Adjusting Matters Concerning the Review and Approval of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), Pharmaceutical Excipients and Pharmaceutical Packaging Materials (No. 146, 2017), promulgated on November 23, 2017.

Enfin, si un changement doit être mis en place du côté du fabricant de l'excipient, le dossier doit être mis à jour et il doit être évalué par les autorités, conjointement avec le dossier d'AMM. Pour ce faire, le fabricant d'excipient a l'obligation d'informer le titulaire de l'AMM de ce changement.

2.2 Contenu du DMF excipient

Les requis concernant le contenu du DMF chinois se rapprochent de ce que l'on a pu voir précédemment, concernant les Etats-Unis. Cependant, le niveau de détail peut être plus poussé et des informations supplémentaires peuvent être demandées. Des exemples sont décrits dans le tableau 8, ci-dessous.

Tableau 8 : Exemples de requis réglementaire pour l'enregistrement d'excipients en Chine⁴².

Requis spécifiques à un DMF en Chine	
Procédé de fabrication	La validation du procédé de fabrication est demandée pour les excipients Les dossiers de lots doivent être fournis. Ils doivent également être traduits en anglais (ils sont toujours écrits dans la langue du pays où l'usine se situe pour être compréhensibles de tous). Il faut également pour le marché chinois fournir une description des équipements de production.
Contrôle qualité	La liste des équipements utilisés pour tester la substance
Stabilité	Pour la section qui décrit les études de stabilité, il est demandé de fournir les spectres des chromatogrammes.
Étude pharmacologique et toxicologique	Pour les excipients décrits dans les monographies, des données pharmacologiques et toxicologiques sont demandées.

⁴² Annex 1 of Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), Issued on July 16, 2019.

Il existe une pharmacopée chinoise (ChP) à laquelle il est possible de faire référence dans certaines sections. Par ailleurs, tous les excipients utilisés dans les médicaments importés et produits en Chine doivent être conformes à la monographie de la ChP correspondante, si elle existe.

2.3 Dérogation possible à l'obligation d'enregistrement d'un DMF

Bien que le DMF soit obligatoire, il existe des dérogations listées dans l'annexe 3 de la réglementation chinoise de l'excipient⁴³. En effet, les excipients pharmaceutiques qui sont utilisés depuis longtemps dans les aliments et les médicaments et dont la sécurité est prouvée peuvent ne pas être enregistrés *via* un DMF. L'annexe 3 liste par exemple des édulcorants, des arômes et parfums, des pigments, des régulateurs de pH, des sels inorganiques ou encore des encres (sans benzène). L'autorité chinoise devra être consultée pour confirmer cette possibilité.

Il existe une dérogation supplémentaire, très restrictive pour le fabricant d'excipient. En effet, si pour une raison exceptionnelle le fabricant de l'excipient ne peut soumettre un DMF sur la plateforme de la NMPA, alors les informations devront être soumises dans le dossier d'AMM. Mais le fabricant d'excipient doit s'engager à importer l'excipient en Chine, uniquement dans le cadre de cette AMM. Le titulaire de l'AMM fournit une déclaration qui indique que l'excipient sera utilisé exclusivement dans le cadre de cette AMM en Chine. Par ailleurs, le niveau d'information à soumettre sera le même qu'il s'agisse d'un DMF ou d'une soumission par le titulaire de l'AMM. Le fabricant d'excipient doit alors partager toutes les informations avec le titulaire d'AMM.

Cette option restreint donc le marché chinois à un seul client. Or, nous l'avons vu, dans le cas du marché de l'excipient, d'ampleur mondial, cette condition est jugée bien trop restrictive. Ce choix peut également mettre en péril la confidentialité des procédés de fabrication de l'excipient puisque toutes les informations confidentielles vont transiter par le client. Les dossiers réglementaires chinois ont par ailleurs la spécificité de demander un niveau de détail plus important que ce qui peut être requis par les guides ICH. Le fabricant d'excipient sera donc réfractaire à donner tous ces renseignements.

⁴³ Annex 3 of Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), Issued on July 16, 2019.

L'enregistrement des excipients via un DMF sera donc privilégié pour les fabricants d'excipients pharmaceutiques souhaitant atteindre le marché chinois.

3. Europe

En Europe, les dossiers réglementaires relatifs à l'excipient sont les Certificats de conformité à la Pharmacopée Européenne (appelés CEP). Nous allons présenter les CEP et nous verrons que tous les excipients ne peuvent obtenir un CEP (3.1). Puis nous verrons comment les excipients qui ne peuvent pas obtenir de CEP arrivent sur le marché (3.2). Enfin, nous discuterons de la position de l'IPEC qui se prononce en faveur d'un *Excipient Master File*, sur le même modèle que les DMF (3.3).

3.1 CEP et Pharmacopée Européenne

Le CEP est un dossier réglementaire qui est évalué, depuis 1994, par l'EDQM, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé. Il s'agit d'une instance qui dépend du Conseil de l'Europe, basée à Strasbourg et qui est en charge de la rédaction de la Pharmacopée Européenne.

Il y a trois différents types de CEP, adressés aux fabricants ou fournisseurs de substances actives, d'excipients, de produits avec un risque TSE (Encéphalopathie Spongiforme Transmissible), ou de produits à bases de plantes utilisés dans la production ou préparation de produits à usage pharmaceutique. L'EDQM pourra évaluer en fonction du type de dossier la capacité de la monographie à contrôler la pureté chimique et la qualité microbiologique de la matière, la réduction du risque TSE, ou la capacité de la monographie à contrôler la drogue végétale ou préparation à base de plantes. Comme pour les dossiers évoqués précédemment, le contenu s'appuie sur les guides rédigés par l'ICH. Lorsque les dossiers réglementaires auront été évalués par l'EDQM, un certificat sera délivré au fabricant de l'excipient.

Sur les certificats, on retrouve plusieurs type d'information. On aura par exemple le site de production, les informations sur le packaging, la période de *retest*, si elle est décrite dans le dossier réglementaire. La description des méthodes alternatives à celles de la pharmacopée, c'est-à-dire les méthodes internes développées par le fabricant de l'excipient, pourront être placées en annexe du CEP.

CEP reference no.

Certification of Substances Division

Certificate of suitability
No. Reference CEP

1 Name of the substance:
2 **SUBSTANCE NAME**

3 Name of holder:
4 **CEP HOLDER NAME**
5 CEP Holder Address
6 Country name-Post code Town, State

7 Site(s) of production:
8 **SEE ANNEX 1**

9 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex, we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the monograph **SUBSTANCE NAME no. n°** substance of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s) given in annex.

15 - Test for related substances by liquid chromatography

16 Specified impurity V	not more than XXX%
17 Any unspecified impurity	not more than XXX%
Total impurities	not more than XXX%

18 - Test for residual solvents by gas chromatography (Annex X)

19 Solvent	not more than XXX ppm
------------	-----------------------

20 The re-test period of the substance is XXX years if stored in XXX placed in XXX.

21 The holder of the certificate has declared the absence of material of human or animal origin in the manufacture of the substance.

22 **Method(s) annexed**

23 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality, safety or efficacy of the substance.

25 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.

27 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

CEP statements

Address: 7 Allée Kastner, CS 30025
F-67081 Strasbourg (France)
Tel: +33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: +33 (0) 3 88 41 30 30
Internet: <http://www.edqm.eu>

Start of validity

28 This certificate is granted within the framework of the procedure established by the European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (07) 1] for a period of five years starting from 29 **DD MMM YYYY**. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive 2001/83/EC and 30 **DD MMM YYYY**. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive 2001/83/EC and 31 Directive 2001/83/EC and any subsequent amendment, and the related guidelines. Delete Para 32 Five Y

33

34 This certificate has XX (letters) annexes, the first of XX (figures) pages and the second of 35 XX (figures) pages.

36 This certificate has:

37 **lines.**

On behalf of the Director of EDQM

Dated + signed

Strasbourg, DD MM YYYY

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

Name of holder, as holder of the certificate of suitability

Reference CEP for Substance Name

hereby authorises
(scope of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

Declaration of access

Address: 7 Allée Kastner, CS 30025
F-67081 Strasbourg (France)
Tel: +33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: +33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>

Page 2 of 2

Dès lors que le dossier est évalué et que le certificat est octroyé par l'EDQM, le détenteur du CEP pourra compléter la « Box of Access » sur le certificat pour autoriser le titulaire d'AMM à se référer au CEP dans son dossier réglementaire. La « Box of Access » contiendra les informations suivantes : nom du titulaire de l'AMM et nom du produit avec son numéro d'AMM s'il est connu. Le titulaire de l'AMM fera figurer le document dans son dossier pour y faire référence. Les autorités compétentes pourront, lors de l'évaluation de l'AMM, consulter le dossier grâce à des accords signés avec l'EDQM.

⁴⁴ EDQM Training Programme. Slide 5 of Use of a CEP by Alan Hennessy. 5 juillet 2021. https://www.edqm.eu/en/-/edqm-training-module-5-fundamentals-of-the-cep-procedure?p_i_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3Dedqm%2Btraining. Consulté le 15 mars 2021.

Pour les CEP, il suffira pour le titulaire de l'AMM de faire référence au CEP dont l'*Access Box* sera complétée dans le dossier d'AMM du médicament. Cependant, des données supplémentaires peuvent être demandées par les clients pour certains pays spécifiques (études de stabilité, études sur les impuretés élémentaires ou études sur les impuretés de type nitrosamines).

Les CEP sont reconnus par les pays signataires de la « *Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia* », c'est-à-dire l'Union européenne et tous les autres Etats membres. Ils sont également reconnus par d'autres pays, comme le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Tunisie et le Maroc. Ils sont également reconnus par les autorités d'autres pays du monde, qui peuvent demander des pièces supplémentaires, comme des sections de dossiers réglementaires, lors de l'évaluation du dossier d'AMM du médicament (par exemple la section relative aux stabilités).

Cette procédure est facultative en Europe pour la mise sur le marché des substances actives ou excipients⁴⁵. Elle est possible uniquement lorsque les substances sont décrites dans la Pharmacopée Européenne, et donc lorsqu'il s'agit d'excipients déjà connus et décrits dans ce référentiel.

3.2 Cas des excipients non décrits dans la pharmacopée européenne

Dans le cas des excipients qui ne sont pas décrits dans la pharmacopée européenne, les fabricants ne pourront pas prétendre à l'obtention d'un dossier réglementaire CEP. L'excipient devra être décrit dans le dossier d'AMM du médicament. Comme nous l'avons vu précédemment, il y a plusieurs sections du dossier réglementaire où des informations relatives à l'excipient sont attendues.

Dans la plupart de ces situations, il s'agit de nouveaux excipients. Les informations attendues dans le dossier d'AMM sont décrites dans la Directive 2001/83/CE⁴⁶. Il y aura lieu de fournir la description complète de la fabrication, caractérisation et des tests analytiques réalisés pour contrôler l'excipient, avec des références à des

⁴⁵ Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

⁴⁶ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

données de sécurité clinique et non clinique. Les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques doivent être détaillées. Des données sur la toxicité doivent être présentées dans le module 4 et des données cliniques dans le module 5.

Lorsque l'excipient aura été mis sur le marché, il sera alors possible de proposer à la Pharmacopée Européenne de créer une monographie pour cet excipient.

3.3 Position de l'IPEC en faveur de l'*Excipient Master File*

L'absence de dossier réglementaire pour les nouveaux excipients a déjà été discutée par l'IPEC Europe. En effet, l'association a pris position, en mars 2019, en faveur d'un dossier réglementaire pour les excipients en Europe⁴⁷. L'IPEC Europe observe que le niveau de requis pour les nouveaux excipients est beaucoup plus important que pour les excipients connus. Pour eux, les nouveaux excipients sont traités de la même manière que les substances actives. De plus, une part importante des informations demandées sont sensibles et relèvent de la propriété intellectuelle car elles représentent un investissement important pour le fabricant d'excipient. Contrairement aux substances actives, de nombreux excipients considérés comme nouveaux ne sont pas utilisés uniquement pour l'industrie pharmaceutique mais ils trouvent des usages dans d'autres industries (comme la cosmétique). Les fabricants d'excipients sont donc réfractaires à donner la description détaillée du procédé de fabrication de l'excipient à un tiers. L'IPEC Europe relève que de nombreux marchés, hors Europe, proposent un système permettant l'enregistrement d'un DMF. Les Etats-Unis, le Japon ou encore la Chine proposent des systèmes DMF. D'autres régions comme l'Australie, la Nouvelle Zélande, l'Inde et la Corée proposent que les informations relevant de la propriété intellectuelle soient directement soumises aux autorités. Il y a donc un manque de flexibilité en Europe, dû aux différents types de procédures de soumissions d'AMM, qui peut être considéré comme un désavantage comparé aux autres régions.

L'IPEC Europe se prononce dans ce document en faveur d'un *Excipient Master File* (EMF), de la même façon qu'il existe des *Active Substance Master Files* (ASMF) en Europe pour les substances actives qui ne sont pas décrites à la Pharmacopée Européenne. Le système est le même que le DMF, avec une partie ouverte à

⁴⁷ IPEC Europe. Position Paper on the need for a Master File system for novel excipients in Europe. Mars 2019.

disposition du titulaire de l'AMM et une partie fermée destinée aux autorités. Le titulaire de l'AMM a donc accès à toutes les informations dont il a besoin pour son médicament. Il y aurait de la même façon la possibilité pour le titulaire de l'AMM du médicament de se référer à l'EMF dans son dossier de demande d'AMM. L'IPEC Europe pense qu'il s'agit d'une façon d'encourager les fabricants d'excipients à développer de nouveaux excipients car leur propriété intellectuelle serait de cette façon protégée.

De la même façon, l'IPEC Europe a de nouveau publié un « *position paper* », rédigé conjointement avec l'EFCG (*European Fine Chemicals Group*), le 15 mars 2021⁴⁸. Dans ce document, il est décrit que les excipients peuvent jouer un rôle très important au niveau de la formulation du médicament, qui va améliorer l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament. L'utilisation de nouveaux excipients est source d'innovation dans le développement des médicaments. Dans ce *position paper*, l'exemple des vaccins mRNA utilisés dans le COVID-19 est d'ailleurs pris car de nouveaux excipients ont été utilisés dans leur formulation.

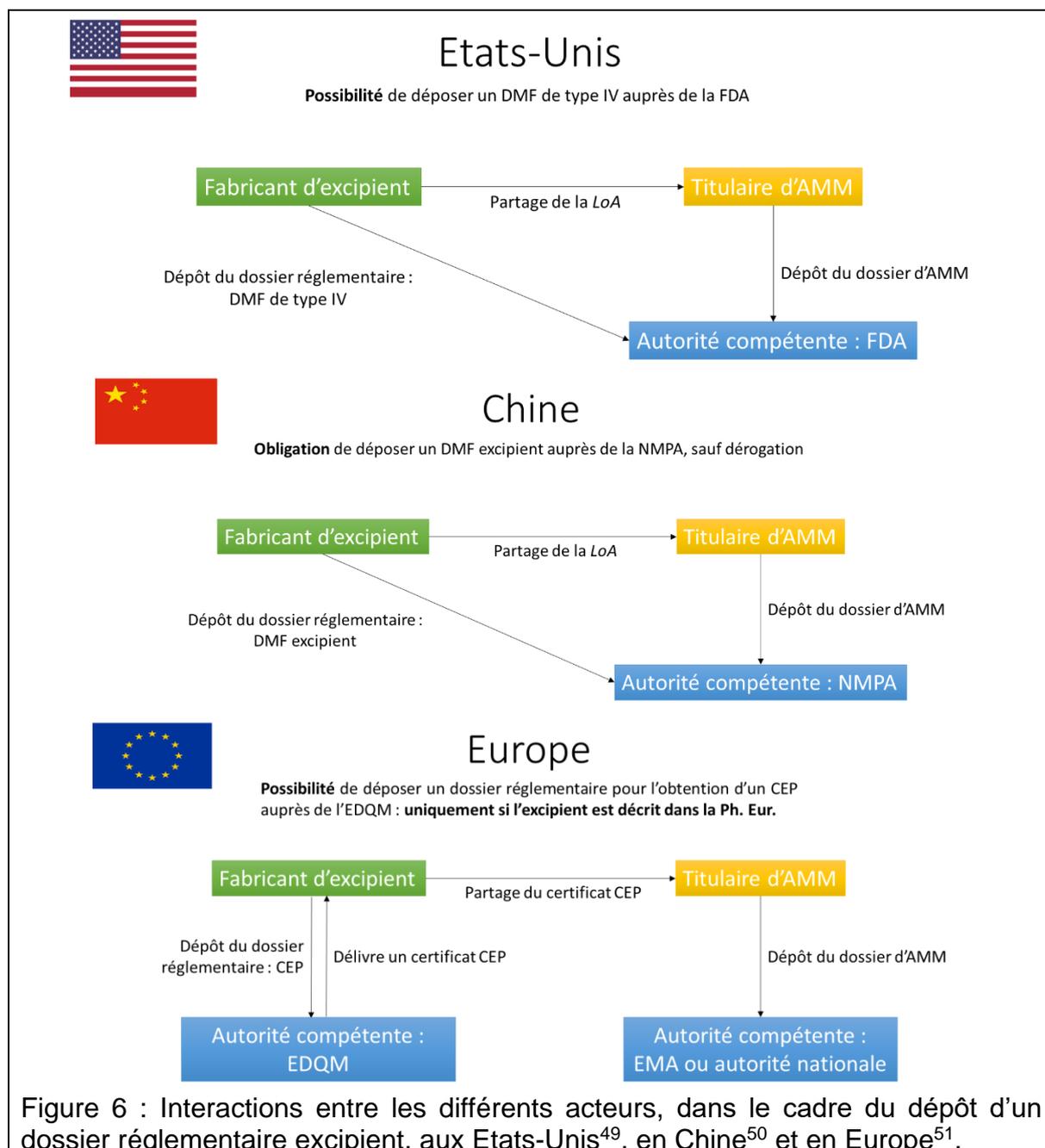
L'absence de procédure propre pour les nouveaux excipients en Europe a un impact négatif pour le développement, selon l'IPEC Europe, qui se prononce une nouvelle fois en faveur d'un EMF. Selon l'IPEC Europe, il y aurait différents avantages :

- Une évaluation indépendante de l'excipient, de la même façon que pour les substances actives grâce à l'ASMF.
- Une référence au dossier excipient dans l'AMM. Celle-ci permettrait une évaluation complète, et les délais d'évaluation seraient réduits.
- Les fabricants de nouveaux excipients pourraient travailler avec les demandeurs d'AMM pour réduire les délais d'évaluation.
- La protection intellectuelle du nouvel excipient serait sauvegardée.

⁴⁸ IPEC Europe. Position Paper, Innovative Medicines need Innovative (novel) Excipients, How Novel Excipients can foster patient access to innovative and affordable Medicines. Mars 2021.

4. Synthèse des différents acteurs entrant en jeu dans le dépôt d'un dossier réglementaire pour les différentes régions étudiées

Le schéma suivant synthétise les différents acteurs et leurs interactions pour le dépôt d'un dossier réglementaire excipient.



⁴⁹ 21 CFR 314.420.

⁵⁰ Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), issued on July 16, 2019.

⁵¹ Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

PARTIE 3 : Exemples concrets

Dans cette partie, nous allons aborder des exemples concrets et voir quelle stratégie peut être mise en place sur les différents marchés. Nous étudierons le cas d'un excipient avec une monographie existante dans une pharmacopée (1), le cas d'un excipient non décrit dans une pharmacopée (2) et enfin le cas d'un excipient *co-processed* (3). Des exemples de substances spécifiques ont été utilisés, afin d'illustrer les différents cas – dû à leur utilisation commune ou leur présence dans l'actualité pharmaceutique, mais les situations sont transposables à d'autres excipients.

1. Excipient avec une monographie

Le premier exemple concerne un excipient décrit dans une monographie. Nous allons voir d'abord les possibilités pour fournir le niveau d'information suffisant pour le dossier d'AMM (1.1), avant de comprendre quels peuvent être les éléments à prendre en compte lors de l'établissement de la stratégie réglementaire autour d'un excipient décrit dans une monographie (1.2).

1.1 Situations dans les différentes régions étudiées

Prenons l'exemple du D-Mannitol, qui peut être utilisé comme excipient pharmaceutique en tant qu'agent de charge ou encore de liant dans des comprimés. Cet excipient est décrit dans chacune des pharmacopées des 3 régions considérées : la Ph. Eur., l'USP et la ChP. Pour cet exemple, nous considérons ici que le D-Mannitol est fabriqué et analysé conformément aux 3 pharmacopées. Il s'agit ici d'un excipient qui a déjà été utilisé dans la formulation d'un médicament, en voie orale.

Pour un excipient décrit dans une monographie, plusieurs possibilités existent pour qu'il entre sur le marché pharmaceutique. Nous allons mettre en évidence ces possibilités aux Etats-Unis, en Chine et enfin en Europe.

Aux Etats-Unis

Dans cette région du monde, deux solutions peuvent être envisagées. Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible de déposer un DMF de type IV auprès de la FDA. Cependant, il ne sera généralement pas évalué dans le cas d'un excipient décrit dans une monographie de l'USP-NF et conforme à cette monographie. C'est une des raisons qui entraîne un intérêt moindre de ce type de dossier.

La seconde solution, sans dépôt de dossier de type DMF, consiste à mettre à disposition la documentation nécessaire pour la rédaction du dossier d'AMM au client, notamment pour les sections suivantes (décrites en **Partie 1**, page 35) :

- 3.2.P.4.1 *Specifications*
- 3.2.P.4.2 *Analytical procedures*
- 3.2.P.4.3 *Validation of analytical procedures*
- 3.2.P.4.4 *Justification of specifications*
- 3.2.P.4.5 *Excipients of human or animal origin.*

Comme l'excipient est décrit dans une monographie de la pharmacopée, et qu'il est fabriqué et analysé selon la monographie, il sera possible de se référer à la pharmacopée dans ces sections du dossier d'AMM, allégeant, pour le fabricant d'excipient, la documentation à fournir au titulaire de l'AMM. Les méthodes analytiques et leurs validations seront évaluées selon la pharmacopée. Il sera possible de ne pas les décrire dans le dossier. De la même façon, il est possible d'invoquer la monographie de la pharmacopée pour la justification des spécifications.

Toutefois, si par exemple le fabricant met en œuvre une méthode développée en interne pour le test permettant le contrôle des solvants résiduels, celle-ci devrait être décrite dans le dossier réglementaire, la description de la validation de la méthode serait également nécessaire, enfin une étude de *bridging* pour la comparer à la méthode de la pharmacopée peut être demandée.

En Chine

Pour la région chinoise, nous avons vu précédemment que le DMF excipient peut être considéré comme obligatoire, sauf si l'excipient appartient à la liste des substances

qui dérogent à cette obligation, ou si le fabricant d'excipient accepte de se limiter qu'à un seul et unique client pour ce pays. Quoiqu'il en soit, si l'enregistrement est réalisé *via* un dépôt d'AMM, le niveau d'information sera identique à celui d'un DMF excipient chinois.

En Europe

Un CEP peut être soumis auprès de l'EDQM. Une fois le dossier évalué et le certificat obtenu, le détenteur complète l'*Access Box* avec les informations du titulaire de l'AMM et la met à disposition du titulaire de l'AMM. Ce dernier présentera le certificat dans son dossier d'AMM et il pourra s'y référer dans les sections relatives à l'excipient, dans le dossier d'AMM.

La seconde option, comme aux Etats-Unis, serait de mettre à disposition la documentation nécessaire pour la rédaction du dossier d'AMM au titulaire de l'AMM. Ce dernier pourra se référer à la monographie de la pharmacopée dans certaines sections relatives à l'excipient.

Le schéma suivant synthétise les différentes possibilités pour l'enregistrement d'un excipient décrit dans les pharmacopées.

Excipient décrit dans une monographie

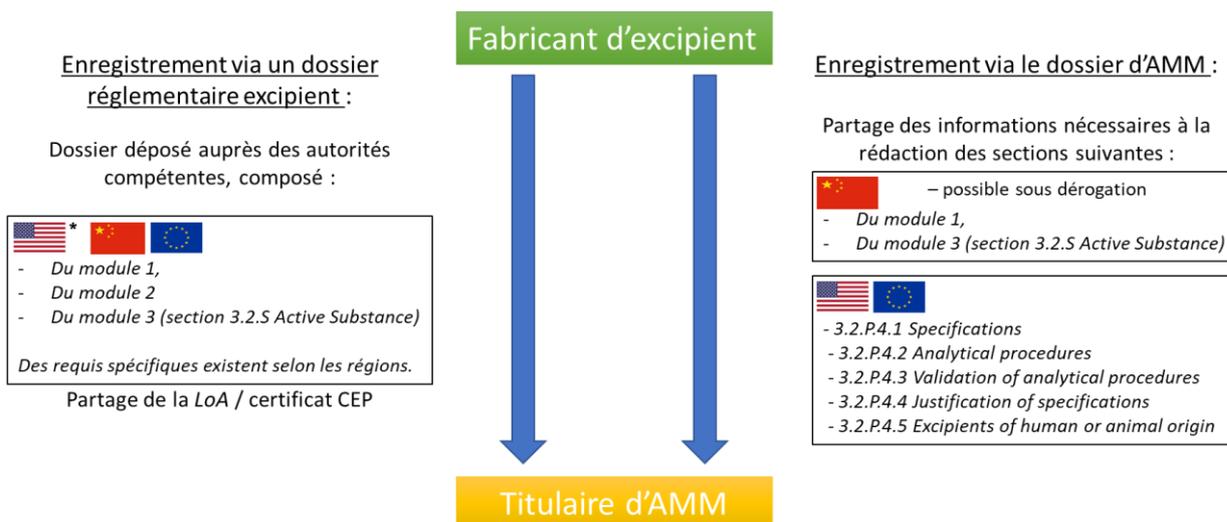


Figure 7 : Enregistrement d'un excipient décrit dans une monographie. Il est possible *via* un dossier réglementaire excipient ou *via* le dossier d'AMM selon les marchés.

1.2 Éléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire

Différents éléments peuvent être pris en compte pour décider si un enregistrement du D-Mannitol dans un dossier d'AMM est préférable ou si, au contraire, il est plus intéressant de soumettre un dossier réglementaire excipient.

Tout d'abord, il faut prendre en compte que pour alléger le contenu des dossiers, que ce soit le DMF, le CEP ou l'AMM, il est possible de se référer à la monographie de la pharmacopée dans certaines sections du dossier, comme nous avons pu le voir précédemment.

Ensuite, les options envisageables décrites précédemment pour l'enregistrement de l'excipient présentent des avantages et inconvénients. Concernant la possibilité d'enregistrement d'un DMF ou d'un CEP, un seul dossier sera rédigé pour plusieurs clients, ce qui permet d'optimiser ce dossier réglementaire si plusieurs clients veulent y faire appel. Le fabricant de l'excipient aura une meilleure visibilité sur les informations enregistrées auprès des autorités. L'enregistrement d'un nouveau client pourra être plus rapide si le dossier réglementaire a déjà été évalué auparavant par des autorités,

car certaines questions auront pu être précédemment soulevées et résolues. Ce dossier présente donc un avantage commercial, rassurant le titulaire de l'AMM sur la conformité de l'excipient, et permettant d'alléger les données relatives à l'excipient dans son dossier d'AMM. Enfin, la protection des données confidentielles, de l'expertise et du savoir-faire du fabricant d'excipient, est assurée. Cependant, le niveau d'information soumis est plus important *via* l'enregistrement d'un dossier relatif à l'excipient, et cela même si le fabricant d'excipient se réfère à la pharmacopée dans les sections exposées précédemment. Cela implique plus de risques d'avoir des changements industriels impactant le dossier réglementaire et entraînant la soumission de variations (par exemple : changement d'une spécification relative à un réactif). Il faudra par ailleurs plus de temps pour préparer et maintenir à jour les dossiers réglementaires. Enfin, le dossier réglementaire entraîne aussi un coût financier, en ressources humaines et en temps pour l'évaluation de celui-ci lors du dépôt initial du dossier ou encore lors du dépôt des variations.

L'enregistrement *via* le dossier d'AMM présente lui aussi des avantages et inconvénients. Par opposition au dossier d'AMM, la quantité d'informations déposée est beaucoup plus restreinte (sauf dans le cas de la Chine), les impacts réglementaires liés à des changements internes seront donc moins importants, ce qui permettra plus de flexibilité pour la gestion des changements. Par ailleurs, l'existence d'une monographie à la pharmacopée peut simplifier d'autant plus le niveau d'information à partager avec le client. De plus, les contraintes liées à la gestion d'un enregistrement et de la maintenance du dossier seront toutes sous la responsabilité du titulaire de l'AMM. Cependant, le fabricant de l'excipient peut perdre le contrôle et la visibilité sur des éléments effectivement déposés par le client. Dans ce cas, l'analyse des impacts réglementaires lors des changements est non maîtrisée. De plus, pour la Chine, particulièrement, cette solution semble difficilement envisageable car elle peut être très restrictive pour le développement de l'entreprise et nécessite le partage élevé d'informations confidentielles.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment, le DMF de type IV aux Etats-Unis ne sera généralement pas évalué dans le cas d'un excipient décrit dans une monographie. Par conséquent, l'IPEC Americas considère l'enregistrement d'un DMF

de type IV comme une charge en termes de ressources, de coûts et de temps⁵², et propose donc un enregistrement via le dossier d'AMM.

2. Excipient sans monographie

L'exemple d'un excipient nouveau, ou non décrit dans une pharmacopée, sera étudié dans cette partie. Nous allons décrire les possibilités pour fournir le niveau d'information suffisant pour le dossier d'AMM (1.1), avant de voir quels peuvent être les éléments à prendre en compte lors de l'établissement de la stratégie réglementaire autour d'un excipient décrit dans une monographie (1.2).

2.1 Situations dans les différentes régions étudiées

Nous pouvons prendre ici l'exemple de ALC-0315 ((4-hydroxybutyl) azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate). Ce produit n'existe pas dans les pharmacopées considérées ici : USP, ChP et Ph. Eur. Il était par ailleurs qualifié de nouvel excipient lors de la mise sur le marché d'un des vaccins contre le COVID-19, car il n'avait jamais été utilisé auparavant dans un médicament⁵³. Il s'agit d'un lipide cationique qui s'associe à l'ARNm, ce qui facilite l'incorporation de l'ARNm dans les nanoparticules lipidiques et sa délivrance au sein du cytoplasme cellulaire.

Pour sa mise sur le marché, le fabricant de l'excipient a dû décrire son procédé de fabrication, les spécifications, les méthodes analytiques, leurs validations, sa stabilité... Le fabricant d'excipient doit pouvoir démontrer que l'excipient est sûr. Pour cela, des études toxicologiques doivent être menées et il est possible d'utiliser des références croisées de données de sécurité non cliniques et cliniques.

Pour un excipient décrit dans aucune des pharmacopées, plusieurs possibilités pour entrer sur le marché existent. Nous allons mettre en évidence ces possibilités aux Etats-Unis, en Chine et enfin en Europe.

⁵² IPEC Americas. Position Paper on Utility of U.S. DMFs for Excipients. Décembre 2016.

⁵³ Comirnaty : EPAR – Public assessment report. 19 février 2021.

Aux Etats-Unis

La possibilité de procéder à la soumission d'un DMF de type IV, comme cela a pu être décrit précédemment, ou la possibilité d'enregistrer l'excipient dans le dossier d'AMM du produit fini, sont envisageables aux Etats-Unis. Dans ce deuxième cas, la section 3.2.P.4.6 devra être renseignée car l'excipient est qualifié de nouveau. Comme nous l'avons vu précédemment, cette section fournira une description détaillée de l'excipient, incluant ses fonctions, ses conditions d'emplois, son origine, son fabricant et son adresse, sa structure, ses propriétés (physiques, chimiques, test d'identification et de pureté), les méthodes de validation des analyses (des tests de lots), des tests microbiologiques, la contamination, les impuretés. Ces informations pourront être compilées dans une annexe « 3.2.A.3 Excipients » si une quantité conséquente d'informations est fournie. Enfin, des études toxicologiques sur le nouvel excipient pourront être fournies dans le Module 4 du dossier d'AMM⁵⁴.

En Chine

Les options sont les mêmes qu'un excipient avec une monographie : le DMF excipient sera obligatoire, sauf si le fabricant d'excipient accepte de se limiter à un seul et unique client pour ce pays, puisque le niveau d'informations sera identique à celui d'un DMF. L'enregistrement via le dossier d'AMM sera uniquement possible si l'excipient rentre dans le cadre d'une des exceptions.

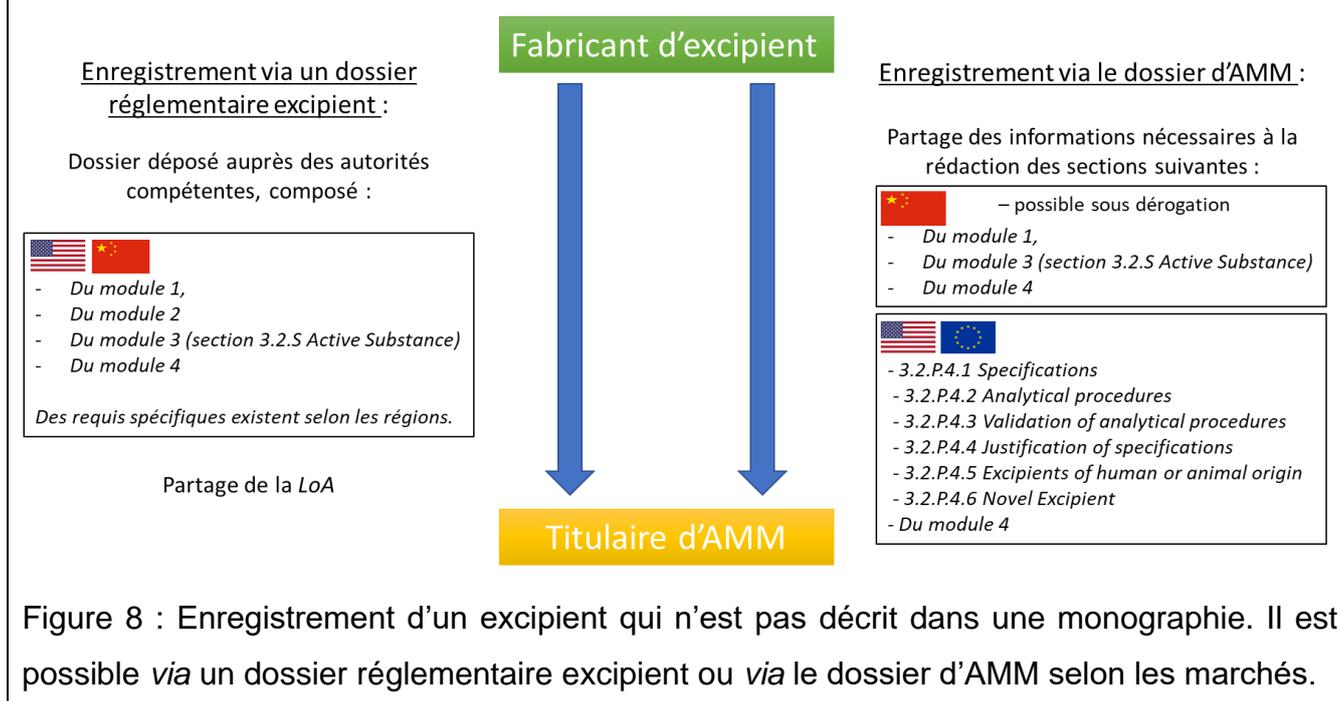
En Europe

L'enregistrement du nouvel excipient sera uniquement possible dans le dossier d'AMM du client puisqu'il n'existe pas de dossier réglementaire relatif à l'excipient dans cette région. Comme aux Etats-Unis, la section 3.2.P.4.6 relative aux nouveaux excipients devra contenir tous les renseignements nécessaires à l'évaluation de celui-ci.

Le schéma suivant synthétise les différentes possibilités pour l'enregistrement d'un nouvel excipient, qui n'est pas décrit dans les pharmacopées.

⁵⁴ IPEC Europe. Safety Guide for Pharmaceutical Excipients. 2021.

Nouvel excipient



2.2 Eléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire

Les éléments pour l'établissement de la stratégie réglementaire seront très similaires. Toutefois, de nouveaux paramètres sont à considérer tel que pour le cas de l'ALC-0315.

Pour la région des Etats-Unis et pour l'Europe, les éléments à fournir aux autorités ou aux clients seront plus conséquents ici que dans le cas d'un excipient avec une monographie, car il ne sera pas possible de se référer à la pharmacopée : les procédures analytiques et leurs validations seront présentées dans le dossier, les spécifications seront également justifiées. Les informations confidentielles à fournir aux clients seront d'autant plus importantes (comme la description détaillée du procédé de fabrication), ce qui apparaît comme un désavantage au niveau de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, certaines informations fournies sont susceptibles d'être modifiées au cours du cycle de vie du dossier réglementaire. Le fabricant d'excipient aura donc une meilleure visibilité sur les informations enregistrées s'il décide d'enregistrer son propre dossier réglementaire. Il privilégiera également la

protection de son savoir-faire, mais il aura alors en charge la maintenance du dossier et les coûts associés.

Cependant, pour la région Europe, le CEP ne pourra plus être envisagé, et il n'existe pas d'autres dossiers réglementaires relatifs à l'excipient dans cette région. Le fabricant d'excipient devra donc fournir les informations adéquates au titulaire du dossier d'AMM pour que celui-ci puisse constituer son dossier réglementaire, notamment la section 3.2.P.4.6 relative aux nouveaux excipients. Dans certains cas, une collaboration directement avec les autorités semble possible, puisque dans son *position paper*⁵⁵ l'IPEC Europe indique que dans le cas d'un vaccin contre le COVID-19, des fabricants d'excipients ont pu directement échanger avec les autorités de santé, afin de porter leur savoir-faire. C'est sûrement le cas de l'ALC-0315, qui figure dans la formulation de l'un d'entre eux.

3. Excipient *co-processed*

Des mélanges d'excipients peuvent également être formulés. Nous allons ici étudier le cas d'un excipient *co-processed*. Pour ce cas, nous verrons à nouveau les situations envisageables pour les différentes régions étudiées (3.1). Enfin, nous verrons quels sont les éléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire (3.2).

3.1 Situations dans les différentes régions étudiées

Nous pouvons prendre ici l'exemple de StarLac[®], qui est un excipient *co-processed*, composé de lactose et d'amidon de maïs. Même si les composés individuels sont bien connus, cet excipient pouvait être considéré lors de la première mise sur le marché comme un nouvel excipient.

Lors de la première mise sur le marché de l'excipient *co-processed*, il est nécessaire de déterminer les spécifications de cet excipient. Selon l'IPEC⁵⁶, les paramètres suivants devront être contrôlés :

- quantité des composants individuels de l'excipient

⁵⁵ IPEC Europe. Position Paper, Innovative Medicines need Innovative (novel) Excipients, How Novel Excipients can foster patient access to innovative and affordable Medicines. Mars 2021.

⁵⁶ IPEC Europe. Co-processed excipient guide. 2017.

- teneur en eau
- solvants résiduels
- impuretés élémentaires
- tests physiques (taille et la distribution des particules, la viscosité)
- produits de dégradation
- tests de limite applicables aux composants individuels de l'excipient
- test analytique pour différencier l'excipient *co-processed*, d'un mélange d'excipients.

Les excipients *co-processed*, par définition, ne sont pas destinés à produire de nouvelles liaisons covalentes. La sécurité d'un nouvel excipient *co-processed* peut être démontrée en s'appuyant sur des données de toxicologie des composés individuels, *via* des études de « *bridging* ». Pour cela, le fabricant de l'excipient prouve que des liaisons covalentes ne sont pas formées lors de la fabrication de l'excipient *co-processed*. Cependant, des tests chez l'animal pourraient être demandés en fonction des résultats des études de « *bridging* ».

Nous allons discuter ici les possibilités pour mettre sur le marché les excipients *co-processed*. Nous allons voir les possibilités pour procéder à l'enregistrement sur les 3 régions considérées.

Aux Etats-Unis

Il est possible aux Etats-Unis de procéder à l'enregistrement de ce type d'excipient par un DMF de type IV. Toutefois, lorsque des données relatives à la sécurité de l'excipient *co-processed* sont nécessaires, en plus d'une étude *bridging*, la FDA pourra être consulté afin de déterminer le format du DMF⁵⁷.

Il est également possible d'enregistrer l'excipient via la demande d'AMM, en renseignant les différentes sections relatives aux excipients, et en fournissant au titulaire d'AMM les informations évoquées précédemment. Elles seront nécessaires à l'évaluation des excipients *co-processed*.

⁵⁷ IPEC Europe. Co-processed excipient guide. 2017.

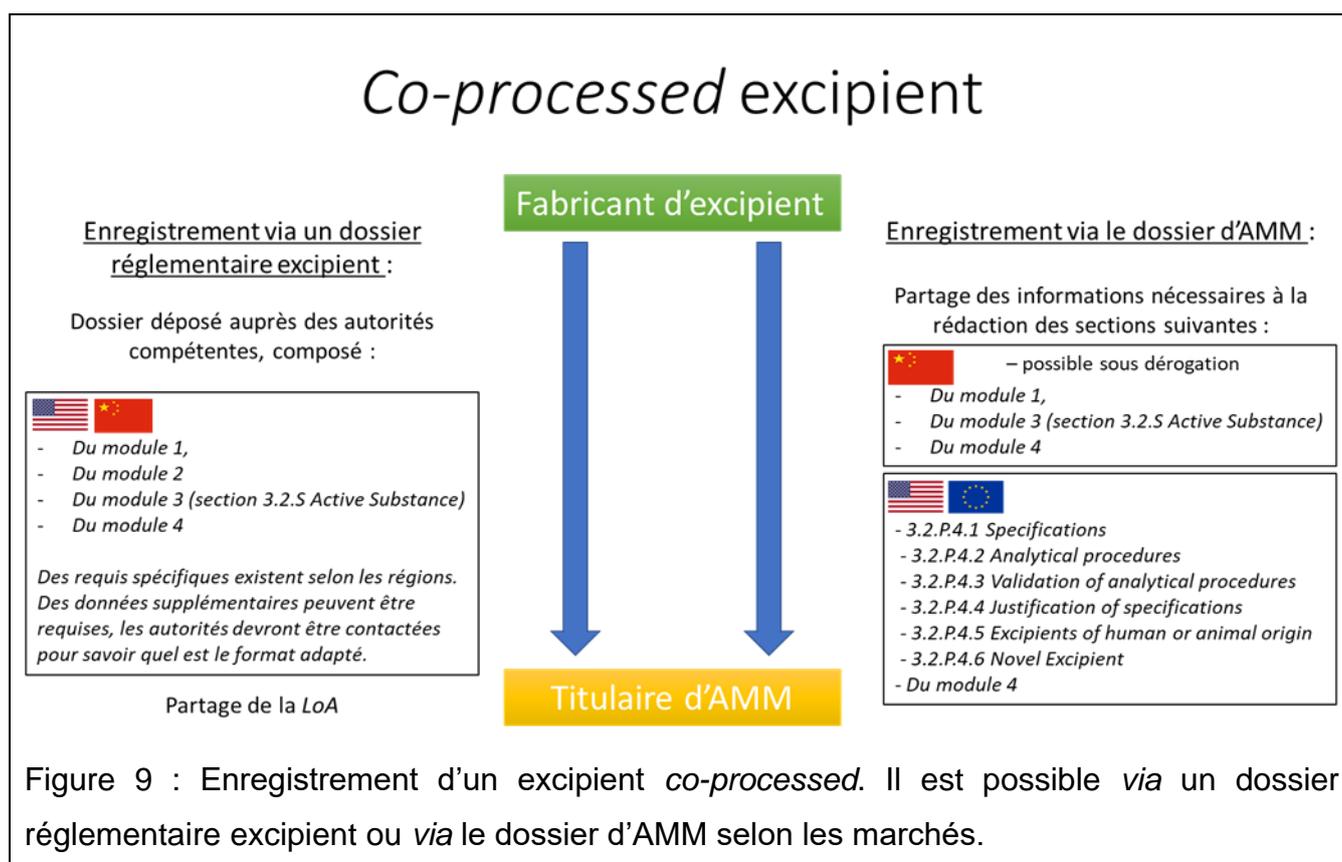
En Chine

Pour la région chinoise, le DMF excipient reste obligatoire quel que soit le cas, sauf s'il est possible de rentrer dans le champ d'une dérogation.

En Europe

Comme il n'existe pas de DMF de type excipient en Europe, les excipients *co-processed* entreront sur le marché lorsqu'ils auront été évalués au travers d'un dossier d'AMM. Une collaboration entre le titulaire de l'AMM, le fabricant de l'excipient et les autorités devra être mise en place afin de permettre l'évaluation de l'excipient *co-processed*.

Le schéma suivant synthétise les différentes possibilités pour l'enregistrement d'un excipient *co-processed*.



3.2 Eléments à prendre en compte pour la stratégie réglementaire

Dans le cas d'excipient *co-processed*, nous avons vu précédemment que la quantité d'informations requises pour la soumission est importante, et cela même si les composants individuels qui le constituent sont déjà connus et décrits.

Dans le cadre d'un développement d'excipient *co-processed*, il y aura des informations confidentielles et un savoir-faire à protéger. Dans ce contexte, il semble donc être plus intéressant de soumettre un dossier réglementaire excipient pour privilégier la protection intellectuelle. Cette option permet en plus au fabricant d'excipient de savoir quelles informations sont enregistrées ou non, en cas de changement industriel. La charge de la maintenance du dossier et les coûts associés seront donc à sa charge.

Dans ce type de cas particulier, nous voyons que les dossiers réglementaires classiques ne sont pas tout à fait adaptés. Nous avons vu qu'une discussion peut être entamée avec les autorités, par exemple, dans le cas des Etats-Unis sur la façon de présenter le DMF.

Un enregistrement réglementaire dans le dossier d'AMM reste tout-à-fait possible, et sera obligatoire pour l'enregistrement de l'excipient pour la région européenne. Dans ce cas, le fabricant de l'excipient doit fournir au titulaire de l'AMM toutes les informations nécessaires pour compléter les sections relatives à l'excipient, et procéder à l'enregistrement de la substance.

CONCLUSION

L'enregistrement des excipients dans les dossiers réglementaires nécessite de s'adapter au marché international, au type de produit. Mais on est ici dans un système « *Business to Business* », avec ces spécificités. Le fabricant de l'excipient devra s'adapter au titulaire de l'AMM, qui est son client, et aux requis des différents marchés, selon le type d'excipients qu'il souhaite commercialiser.

Le choix d'enregistrer l'excipient via un dossier d'AMM ou *via* un dossier réglementaire client sera influencé par de nombreux facteurs à prendre en compte :

- Excipient décrit dans une monographie ou non
- Requis réglementaires du marché
- Savoir-faire à protéger et confidentialité des données
- Visibilité sur les informations enregistrées et donc facilitées pour mettre en œuvre les changements industriels
- Avantage commercial rassurant le client sur la conformité de l'excipient
- Temps et ressources associés à la gestion d'un dossier réglementaire
- Quantité d'informations enregistrées
- Coûts liés à la soumission du dossier réglementaire

Les avantages et inconvénients que peuvent présenter les deux types d'enregistrement sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il faudra nécessairement évaluer les situations au cas par cas.

Tableau 9 : Avantages et inconvénients que peuvent présenter l'enregistrement via le dossier réglementaire ou via le dossier d'AMM

	Dossier réglementaire excipient	Dossier d'AMM
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Un dossier réglementaire est établi pour plusieurs clients - Meilleure visibilité sur les informations enregistrées - Enregistrement plus rapide pour un nouveau client si le dossier a déjà été évalué - Protection du savoir-faire du fabricant de l'excipient assurée 	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau d'informations enregistrées plus restreint qu'un enregistrement dans un dossier réglementaire excipient : moins de risques d'avoir des impacts réglementaires lors de changements industriels - Les contraintes liées à l'enregistrement et au maintien du dossier sous la responsabilité du titulaire de l'AMM
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau d'informations enregistrées plus important qu'un enregistrement dans le dossier d'AMM du client : plus de risques d'avoir des impacts réglementaires lors de changements industriels - Coût (financier, ressources humaines, temps) - Peu d'intérêt dans le cas des excipients conformes à l'USP aux Etats-Unis car ce type de dossier n'est généralement pas évalué 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de contrôle et de visibilité sur le contenu enregistré pour le fabricant de l'excipient - Dépendance du fabricant d'excipient vis-à-vis du titulaire d'AMM pour la mise en place de changements qui nécessitent une évaluation par les autorités compétentes - Possible en Chine uniquement si on rentre dans le cadre des dérogations

DISCUSSION

En prenant en compte toutes ces données, le système des Etats-Unis présente des avantages puisqu'il est souple et permet d'offrir plus de solutions. En effet, pour le fabricant d'excipients bien connus et décrits dans une monographie, il sera plus simple d'enregistrer ses excipients dans le dossier d'AMM du médicament s'il n'a pas de données confidentielles à protéger. Le fabricant d'excipients n'a pas la visibilité sur le contenu du dossier d'AMM mais il n'a pas les coûts associés au dossier et à sa maintenance (financier, ressources humaines, et temps). Moins de données seront enregistrées dans le dossier d'AMM. Pour un fabricant de nouvel excipient ou *co-processed*, un DMF pourra être proposé. Le DMF aura un coût, que ce soit financier, en ressources humaines ou en temps mais grâce à lui, le fabricant de l'excipient pourra protéger sa propriété intellectuelle car il n'aura pas à partager un grand nombre d'informations avec le titulaire de l'AMM.

En effet, dans la situation mondiale actuelle, la majorité des excipients sont décrits dans des pharmacopées, mais il y a également un besoin identifié en nouveaux excipients. Le développement peu présent de nouveaux excipients est un sujet jugé problématique par l'IPEC⁵⁸, mais aussi par la FDA qui a lancé en juillet 2021 le *Novel Excipient Review Pilot Program*⁵⁹ pour supporter le développement de nouveaux excipients.

Or, l'Europe et la Chine ont des systèmes qui sont, comparativement au modèle américain, incomplets et qui pourraient être perfectionnés. En Europe, le fabricant d'excipients décrits dans les monographies aura des solutions pour enregistrer son excipient (CEP). Mais rien ne pousse l'enregistrement de nouveaux excipients, car ils devront être enregistrés dans le dossier d'AMM et rien ne pourra protéger la propriété intellectuelle du fabricant d'excipient. En Chine, au contraire, tous les fabricants d'excipients doivent passer par un DMF, où beaucoup d'informations sont requises, ce qui peut décourager certains fabricants d'excipients.

⁵⁸ IPEC Europe. Position Paper on the need for a Master File system for novel excipients in Europe. Mars 2019.

⁵⁹ - FDA. Novel Excipient Review Pilot Program. Juillet 2021. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-excipient-review-pilot-program>. Consulté le 11 janvier 2022.

Bibliographie

Code de la Santé Publique :

- Article L5138-2.
- Articles L5111-1.
- Articles L5138-3.

Code of Federal Regulations :

- 21 CFR §210.3(8).
- 21 CFR 314.420.

FDA :

- FDA. Inactive Ingredient Database. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Consulté le 11 janvier 2022.
- FDA. Novel Excipient Review Pilot Program. Juillet 2021. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-excipient-review-pilot-program>. Consulté le 11 janvier 2022.
- FDA. What We Do. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Consulté le 11 janvier 2022.
- FDA. Drug Master Files: Guidelines. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/drug-master-files-guidelines>. Consulté le 12 janvier 2022.
- FDA. Drug Master Files, Draft guidance for Industry. 19 novembre 2019.
- FDA. Slide 35 of CDER SBIA Webinar. 4 février 2016. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/cder-small-business-and-industry-assistance-cder-sbia-webinar-new-requirement-electronic-submission>. Consulté le 20 mars 2022.

National People's Congress of the People's Republic of China :

- NPC. Drug Administration Law of China, Chapter X, Article 102. Février 2001.

NMPA :

- NMPA. Main Responsibilities of the National Medical Products Administration. http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/18/c_377587.htm. Consulté le 11 janvier 2022.

- NMPA. Department of Drug Registration (Department of TCMs and Ethno-Medicines Regulation). http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/18/c_377593.htm. Consulté le 11 janvier 2022.
- Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), issued on July 16, 2019.
- Announcement of CFDA on Adjusting Matters Concerning the Review and Approval of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), Pharmaceutical Excipients and Pharmaceutical Packaging Materials (No. 146, 2017), promulgated on November 23, 2017.
- Annex 1 of Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), Issued on July 16, 2019.
- Annex 3 of Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving the Bundling Review and Approval with Drug Product and its Related Supervision Matters (No. 56, 2019), Issued on July 16, 2019.

Commission européenne :

- Article 1(1)(a)3b of the Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products.
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

EMA :

- CHMP. Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use (EMA/CHMP/495747/2013). 9 octobre 2017.
- European Medicines Agency. What we do. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. Consulté le 11 janvier 2022.
- European Medicines Agency. Authorisation of medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Comirnaty : EPAR – Public assessment report. 19 février 2021.

EDQM :

- EDQM Training Programme. Slide 5 of Use of a CEP by Alan Hennessy. 5 juillet 2021. https://www.edqm.eu/en/-/edqm-training-module-5-fundamentals-of-the-cep-procedure?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3Dedqm%2Btraining. Consulté le 15 mars 2021.

ICH :

- ICH M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Step 4, 2004.
- ICH Official website. Mission. <https://www.ich.org/page/mission>. Consulté le 11 janvier 2022.
- ICH. The CTD triangle. https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf. Consulté le 11 janvier 2022.
- ICH M4Q Implementation Working Group. Questions & Answers (R1). 17 juillet 2003.
- ICH M4Q (R1), The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Quality, Step 4, 2002.

IPEC :

- EFCG, APIC and IPEC. Supply chain infographic. <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/efcg-apic-ipec-supply-chain-infographic-final-1598887702.pdf>. Consulté le 12 janvier 2022.
- IPEC Europe. Composition Guide for Pharmaceutical Excipients. 2020.

- IPEC Europe. Position Paper, Innovative Medicines need Innovative (novel) Excipients, How Novel Excipients can foster patient access to innovative and affordable Medicines. Mars 2021.
- IPEC Europe. Position Paper on the need for a Master File system for novel excipients in Europe. Mars 2019.
- IPEC Americas. Position Paper on Utility of U.S. DMFs for Excipients. Décembre 2016.
- IPEC Europe. Safety Guide for Pharmaceutical Excipients. 2021.
- IPEC Europe. Co-processed excipient guide. 2017.

Ouvrages médicaux :

- Vidal. <https://www.vidal.fr/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Die Rote Listes. <https://www.rote-liste.de/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- The Electronic Medicines Compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc>. Consulté le 11 janvier 2022.

Fabricants d'excipients :

- Aceto. <https://aceto.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Roquette. <https://fr.roquette.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- BASF Pharma. <https://pharma.basf.com/solutions>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Colorcon. <https://www.colorcon.com/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Tereos. <https://tereos.com/fr/>. Consulté le 11 janvier 2022.
- Meggle. <https://www.meggle-pharma.com/fr/home.html>. Consulté le 11 janvier 2022.

Articles :

- L'usine nouvelle. Un marché difficile à réglementer. 1e décembre 2010. <https://www.usinenouvelle.com/article/un-marche-difficile-a-reglementer.N1528417>. Consulté le 11/01/2022.
- Kozarewicz P, Loftsson T. Novel excipients – Regulatory challenges and perspectives – The EU insight. Int J Pharm. 30 juillet 2018;546(1):176-9.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Deroullers
Prénom : Camille

Titre de la thèse : Mise sur le marché des excipients pharmaceutiques, étude de cas aux Etats-Unis, en Chine et en Europe

Mots-clés : Excipient, *Drug Master File*, Autorisation de mise sur le marché, CTD, Module 3, Pharmacopées, EMA, EDQM, FDA, NMPA, Stratégie réglementaire

Résumé :

L'excipient est défini comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage. Ils participent à la qualité, la sécurité, et l'efficacité du médicament. Les excipients devront donc être décrits dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament.

Dans certains cas, une partie des données peut être issue du savoir-faire et de l'expertise des fabricants d'excipients. Les autorités ont donc mis en place des dossiers réglementaires relatifs aux excipients pour permettre la transmission de ces informations directement aux autorités de santé. Néanmoins, ces dossiers réglementaires spécifiques aux excipients n'existent pas dans toutes les régions et ils ne sont parfois pas réalisables pour tous les excipients. Par conséquent, il y a lieu d'établir une stratégie réglementaire, pour que le fabricant d'excipients reste compétitif dans un monde où la production des excipients et des médicaments a une dimension mondiale.

Membres du jury :

Président : Lehmann, Hélène, Maître de conférences en législation et déontologie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Perroy, Anne-Catherine, Professeur de droit et économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Després, Chloé, Expert Affaires Réglementaires Pharma, Roquettes Frères, Lestrem