

Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Pôle : Pharmacopée, Qualité Pharmaceutique des Médicaments Chimiques, Homéopathiques,
à Base de Plantes et Préparations (Pôle 2)
Personne en charge : Maryam MEHMANDOUST

Comité Scientifique Permanent Sécurité et Qualité des Médicaments Formation Restreinte Qualité Pharmaceutique

Séance du jeudi 2 décembre 2021 de 15h30 à 17h30

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.2	Programme de travail de la formation restreinte qualité pharmaceutique	Pour discussion / adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Actualités du Quality Working Party - CHMP	Pour information
2.2	Fabrication additive de médicaments - Impression 3D <ul style="list-style-type: none"> • Introduction • Audition du Dr Ian Soulairol, CHU de Nîmes, Faculté de pharmacie, Université de Montpellier. • Discussion 	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BERNADOU Jean		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CACHET Xavier		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FESSI Hatem		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAYOT Anne		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD Hélène		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TCHORELOFF Pierre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expert			
SOULAIROL Ian	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
ARMEL Sylvie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELAIBA Ridha	Référent pharmacocinétique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARDON Anne	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRISTIANO Nunzia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE-FAGET Sandrine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELIGNIVILLE Laure	Cheffe de pôle 1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBRUL Juliette	Evaluatrice réglementaire DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUETO Paul	Référent Non Clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IOUGHLISSEN Saïd	Adjoint au Cheffe de Pôle IPPLF/DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUIN Gaëlle	Cheffe de pôle 3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTINEZ-PEYRAT Leticia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEHMANDOUST Maryam	Référent Qualité Pharmaceutique Chimie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASCO Muriel	Cheffe de Pôle 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POSSEME Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAMBALDI Béatrice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des points à l'ordre du jour. Il rappelle que la séance est enregistrée.

X	Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts
---	--

1.2. Programme de travail de la formation restreinte qualité pharmaceutique

La proposition de programme de travail présentée en séance plénière du 4 juin 2020 a été rappelée par la référente qualité pharmaceutique des médicaments chimiques. Les formations restreintes devraient aider à élaborer des doctrines d'évaluation ou servir comme appui à la prise de décision sur les dossiers complexes. Par conséquent, il a été décidé en interne de ne pas retenir les sujets considérés comme ponctuels ou ceux qui sont bien avancés en raison des travaux au niveau européen ou international tels que les nitrosamines ou la fabrication en continu.

L'avis du groupe a été sollicité sur les thématiques suivantes :

- Sujet d'innovation : fabrication par impression 3D
- Génériques des produits contenant des systèmes micellaires ou émulsions destinés à la voie IV
- Qualité et bioéquivalence des produits topiques

Avec l'intention d'avancer les deux derniers points en lien avec la discipline pharmacocinétique (PK). Le référent Pharmacocinétique explique que les sujets identifiés découlent de besoins lors de l'évaluation en l'absence ou en insuffisance de recommandations sur les règles d'évaluation.

En effet en pratique, il s'agit de situations particulières qui concernent des médicaments génériques difficiles à développer car l'approche bioéquivalence classique n'est pas faisable ou n'est pas pertinente (*relevant*). De ce fait, les stratégies de développement suivies par les promoteurs peuvent différer. Elles combinent généralement des investigations réalisées par les demandeurs et des données de la littérature (demandes hybrides). En face, il n'y a généralement pas de note explicatives couvrant les requis pour ce type de produits.

Le groupe est d'accord pour travailler sur les thématiques présentées.

2. Dossiers thématiques

2.1. Nom du dossier : Actualités du QWP-CHMP

Numéro/type/nom du dossier	Actualités du QWP
Laboratoire(s)	-
Direction produit concernée	DMS

Présentation du dossier

Un résumé des travaux du QWP depuis 2019 est présenté au groupe. Dans le contexte du BCP (Business Continuity Plan) de l'EMA et le Covid, peu nombreux sont les sujets qui ont pu avancer. Parmi ceux-là, on peut citer :

- Questions réponses (Q/A) sur les monographies de la Pharmacopée européennes (Ph. Eur.) de produits finis (à la demande du Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée / Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures CMDh)
- TiO₂ dans les médicaments
- Co-processed (CoPE) excipients
- Nitrosamines
- Révision de la législation pharmaceutique

Questions/réponses sur les monographies de produits finis

Les réponses fournies comprennent les aspects suivants :

L'obligation de conformité aux monographies de la Ph. Eur. est rappelée dans le texte sauf autrement spécifié dans les prescriptions générales de la Ph. Eur. (par exemple pour l'essai de la dissolution). Deux situations seraient à considérer : la monographie entre en vigueur avant ou après l'octroi de l'AMM générique. Ainsi, concernant la possibilité de conserver les spécifications approuvées au moment de l'octroi de l'AMM et avant la mise en œuvre de la monographie, trois cas seraient à envisager :

- Des limites plus strictes dans le dossier d'AMM et résultats de lots conformes => acceptable, il faudra éviter au maximum de déposer les variations afin de s'aligner sur la monographie. Ces variations sont considérées comme non nécessaires.
- Des limites plus larges que celles de la monographie mais non justifiées par les résultats de lots => nécessité de déposer des variations pour se conformer à la monographie.
- Des limites plus larges que celles de la monographie mais justifiées selon les exigences de l'UE et d'ICH et reflétées par les résultats de lots => communication nécessaire avec l'Autorité Nationale de la Pharmacopée (ANP) et l'EDQM dans le but de faire réviser la monographie.

Au cas où le titulaire souhaite changer les spécifications du produit fini selon la monographie entrée en vigueur, la guideline variations et les catégories y figurant sont considérées suffisantes.

Concernant l'essai de dissolution en particulier, le texte rappelle qu'il n'y a pas besoin de modification à apporter à l'essai approuvé au moment de l'AMM. Le texte clarifie que l'essai de dissolution de la monographie ne peut être utilisé qu'en déposant une variation de type II et en justifiant le caractère discriminatoire de l'essai de la monographie par rapport à la formulation/procédé de fabrication de la spécialité concernée.

TiO₂ dans les médicaments

L'EFSA (European Food Safety Agency) a rendu un avis au printemps 2021 sur la sécurité du TiO₂ (E171) en tant qu'additif alimentaire. Selon cet avis, la génotoxicité du TiO₂ ne pourrait pas être totalement écartée et compte tenu des incertitudes cet additif ne pourrait plus être considéré comme sûr.

Par conséquent, la Commission Européenne (CE) a pris la décision de supprimer l'autorisation d'utiliser cet additif dans les denrées alimentaires. Puisque la Directive 2009/35/CE limite l'utilisation des colorants dans les médicaments à ceux autorisés en tant qu'additif alimentaire, cette décision mettrait ainsi en cause l'utilisation du TiO₂ dans les médicaments.

Un rapport de l'EMA (préparé par le Quality Working Party / QWP) a estimé une période de transition nécessaire d'environ 10 ans ou plus afin de remplacer cet excipient dans les spécialités pharmaceutiques sur le marché des pays membres de l'UE. Cependant la Commission a décidé d'une première période de 3 ans au cours de laquelle les laboratoires pharmaceutiques sont encouragés à mettre tout en œuvre afin de remplacer le TiO₂. La Commission s'est engagée à un réexamen de la situation dans trois ans afin de maintenir de façon exclusive le TiO₂ en tant que colorant dans les médicaments ou de le retirer de la liste des additifs alimentaires de l'UE de façon définitive.

Co-processed (CoPE) excipients

Un projet de monographie Ph. Eur. sur les Co-processed excipients existe depuis 2015 mais qui n'a pas été finalisé. Il s'agit de la combinaison de deux excipients résultant d'un procédé physique bien défini lui conférant des fonctionnalités désirées impossibles à obtenir par un simple mélange.

Le sujet a été discuté plusieurs fois au QWP et des questions ont été soulevées pour lesquelles l'avis du groupe européen des inspecteurs est demandé. De plus, des clarifications dans la législation semble requise : définition de l'intermédiaire de produit fini avec ou sans la substance active, définition de la fabrication partielle, mélange d'excipients, le statut BPF à appliquer, etc.

La question de l'application des BPFs partie I est clairement posée concernant les CoPE. Un exercice pilote pour inspecter les sites de fabrication concernés est en cours de discussion avec le groupe européen des inspecteurs.

Nitrosamines

Rappel a été fait sur le lancement du 'call for review' en septembre 2019 –suite à l'incident des Sartans– afin de vérifier la présence des nitrosamines (NAs) dans toutes les spécialités sur le marché de chaque pays membre de l'UE. Les trois étapes de la procédure sont évoquées : évaluation du risque, procéder aux analyses confirmatoires en cas de risque identifié puis si nécessaire, mettre en place les changements nécessaires et dépôt des variations correspondantes.

Les résultats positifs de l'étape 2 (analyses confirmatoires) arrivent avec l'identification de nouvelles nitrosamines pour lesquelles des AIs (acceptable intake) sont à déterminer par les toxicologues.

Les facteurs de risques de présence dans la substance active sont maintenant assez bien connus. Cependant de plus en plus de spécialités sont impactées par la présence des nitrosamines dans le produit fini (amines vulnérables résiduelles dans la substance active réagissant avec les nitrites présentes dans les excipients et l'existence des conditions favorables de formation de NA dans le produit fini).

Il apparait de plus en plus nécessaire de contrôler le taux résiduel des amines vulnérables dans la substance active. Les travaux européens sur les nitrosamines multiples et comment élaborer des spécifications correspondantes sont rappelés.

Une stratégie de contrôle selon l'option 4 d'ICH M7 basée seulement sur des calculs prédictifs n'est pas acceptée pour l'instant dans l'UE en ce qui concerne les impuretés nitrosamines.

Révision de la législation européenne

Le groupe est informé de la future révision de la législation. Les sujets soumis à la réflexion du réseau européen et la préparation des 'concept papers' correspondants sont : le champ d'application de la procédure centralisée, les procédures DCP/MRP, les génériques/biosimilaires, les nouvelles technologies de fabrication, les ASMFs, les aspects environnementaux liés à la production pharmaceutique, ...

Notes ICH

L'évolution des guidelines en cours de développement est présentée au groupe.

2.2. Nom du dossier : Fabrication par impression 3D

Numéro/type/nom du dossier	Fabrication par impression 3D
Laboratoire(s)	-
Direction produit concernée	DMS
Expert(s)	Dr Ian Soulairol, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Montpellier et praticien hospitalier au CHU de Nîmes

Introduction

L'impression 3D consiste en la fabrication d'objets par dépôt d'un matériau au moyen d'une tête d'impression, d'une buse ou d'une autre technologie d'impression. Elle fait partie des techniques dites de fabrication additive, terme général utilisé pour les technologies qui, sur la base d'une représentation géométrique (modèle 3D), créent des objets physiques par ajout successif de matériau (couche après couche) (ISO / ASTM 52900:2015).

L'intérêt croissant pour l'impression 3D, comme en témoignent les publications de plus en plus nombreuses sur le sujet, amène l'agence à amorcer une réflexion sur cette technologie et ses implications réglementaires.

En 2015, une première AMM d'imprimés 3D a été octroyée par la FDA (SPRITAM levetiracetam, Aprezia Pharmaceuticals LLC).

Au niveau européen, des essais cliniques de médicaments fabriqués à l'aide de cette technique sont en cours, mais aucune demande n'a encore été déposée au niveau national. Plusieurs équipes de CHU/PUI travaillent activement sur le sujet, en collaboration avec des laboratoires industriels, et ont déjà consulté l'ANSM.

Bien qu'aucun texte réglementaire n'ait encore vu le jour concernant l'impression 3D pour la fabrication de médicaments, le sujet a été identifié comme technologie innovante nécessitant une réglementation adaptée. Dans le cadre des travaux de la Commission européenne sur la future stratégie pharmaceutique européenne et de la révision de la législation pharmaceutique générale (Directive 2001/83/CE et Règlement CE n°726/2004), l'Agence européenne du médicament (EMA) élabore actuellement une série de documents (*Concept papers*) mettant en évidence une sélection de sujets nécessitant une adaptation de la législation pour répondre à l'innovation. L'un de ces sujets porte sur les nouvelles méthodes de fabrication et abordera des concepts tels que la fabrication décentralisée, les médicaments personnalisés, la fabrication en continu et autres technologies innovantes dont l'impression 3D, et le Pharma 4.0. Le but de cette démarche est de remédier aux vides actuels de la réglementation et de garantir une législation à l'épreuve du futur.

Pour plus d'information :

Site EMA – Network strategy to 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy>

Site de la CE – A pharmaceutical strategy for Europe

https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_fr

Le moment est donc opportun pour mettre en place une réflexion au niveau national qui nous permettra d'être proactif dans ce domaine.

Objectif

L'objectif du travail au sein de la formation restreinte est dans un premier temps de recueillir les commentaires, interrogations et expériences de ses membres sur l'impression 3D de médicaments, qu'ils soient techniques ou réglementaires. Dans un deuxième temps, l'idée est d'organiser ces premières réflexions en thématiques à approfondir, en consultant d'autres experts de nos réseaux que nous pourrions mobiliser. Il sera ainsi possible de construire une doctrine pertinente sur le plan scientifique et la plus pragmatique possible pour l'évaluation de l'impression 3D dans la fabrication de médicaments, dans le cadre de demandes d'autorisation d'essais cliniques et de demandes d'AMM.

La première séance de travail est consacrée à l'audition du Dr Ian Soulairol, Maître de conférences à la Faculté de pharmacie de l'université de Montpellier et praticien hospitalier au CHU de Nîmes, qui a accepté de faire une présentation d'introduction à l'impression 3D et ses différentes techniques.

Audition du Dr Ian Soulairol, CHU de Nîmes, Faculté de pharmacie, Université de Montpellier

Après une brève présentation du Département Chimie et matériaux Moléculaires (Université de Montpellier) et de l'Unité de Préparations des Médicaments du CHU de Nîmes, et de leurs équipements en matière d'impression 3D, un historique de cette technologie est dressé depuis l'invention de l'impression 3D par stéréolithographie et frittage laser dans les années 1980 à nos jours. La première forme orale de médicament fabriqué par impression 3D par la technique du filament fondu date de 2014.

Les différentes techniques d'impression 3D utilisées en pharmacie sont les suivantes :

- Le jet d'encre sur poudre
- La fabrication par dépôt de filament fondu
- Le frittage laser
- L'extrusion de gel
- L'extrusion directe de poudre
- Le jet d'encre

Les avantages et inconvénients de ces différentes techniques sont passés en revue.

Outre le procédé et l'instrument de fabrication proprement dits, le rôle de la conception informatique, du développement et de la qualification/ validation des logiciels de modélisation et de transfert de fichiers vers l'imprimante 3D, est évoqué.

Des exemples, issus de la littérature, dans le domaine de la recherche pharmaceutique sont ensuite présentés (sont évoqués la composition des imprimés, la technique d'impression 3D, l'apparence des imprimés, le profil de dissolution, le mécanisme de libération, l'acceptabilité, etc.).

Au regard des publications disponibles à la date de cette réunion, trois études cliniques ont pu être identifiées (USA, Chine, Espagne) auprès de patients adultes et pédiatriques.

Les acteurs actuels connus en matière d'impression 3D sont Aprexia (USA), Fab Rx (Royaume-Uni), Triastek (Chine), Craft health (Singapour) et Lynxter/Sanofi/CHU de Nîmes (France).

L'intérêt de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique est particulièrement lié au développement de la médecine personnalisée (adaptation de la dose, adaptation de la cinétique de libération, association de substances actives, etc.) ou encore à l'amélioration de l'observance thérapeutique en particulier en pédiatrie/gériatrie mais pas uniquement.

L'un des défis de la médecine personnalisée et de la mise en œuvre de techniques telles que l'impression 3D repose sur l'adaptation du circuit pharmaceutique. Différents circuits possibles sont présentés dans lesquels une fabrication centralisée (du produit intermédiaire au produit fini) ou plus ou moins décentralisée (produit fini fabriqué au niveau de l'utilisateur par exemple) pourraient être envisagées.

Discussion

La discussion est ouverte par une question sur la taille de lot en impression 3D. Celle-ci dépend bien sûr de la taille de lot de la préparation intermédiaire mais également du design de l'équipement et donc de la technique mise en œuvre.

En fonction du procédé, certains éléments peuvent être limitants comme par exemple la taille de plateau dans le cas du jet d'encre sur poudre ou du frittage laser.

Moyennant le choix d'une technique adaptée, dans l'absolu il est possible d'imaginer une production continue (par ex : tant que la longueur de la bobine de filament le permet).

Dans le cas de l'extrusion de gel, des pompes et réservoirs déportés sont à l'étude pour permettre de passer des volumes de plus en plus importants au niveau de la tête d'impression. Toutefois, il faut souligner que l'utilisation de l'impression 3D n'a pas vocation à concurrencer les grands volumes de production industriels obtenus par compression ou encapsulation ni de reproduire leur cadence. L'essentiel des travaux conduits aujourd'hui sont pour des preuves de concept, et il est classique à l'hôpital de fabriquer quelques dizaines d'unités par lots.

Une question est posée concernant le rendement de l'impression 3D. Là encore, suivant la technique les pertes peuvent soit être quasi nulles (fusion de filament, extrusion de gel) soit très importantes (frittage laser).

La porosité des compacts obtenus par impression 3D ayant été présentée comme un attribut qualité majeur, une discussion est amorcée pour savoir s'il doit être vu comme un avantage ou un inconvénient du point de vue de la stabilité (cas où la substance active est sensible à l'humidité ou à l'oxydation). Selon la technique employée, la porosité peut varier de façon significative. Une porosité importante pourra être vue comme un avantage si l'on cherche à formuler un imprimé orodispersible ou si l'on cherche à moduler sa cinétique de libération. Il est noté que dans de nombreuses applications telles qu'en médecine personnalisée où une préparation presque extemporanée est réalisée la question de la stabilité de l'imprimé sera moins critique.

Au cours de la discussion, l'accent est mis sur la criticité du contrôle lors du développement d'un procédé de fabrication par impression 3D. Ainsi, la caractérisation physique et physico-chimique des matériaux, intermédiaires et imprimés est reconnue comme un élément primordial du développement pharmaceutique. L'importance du contrôle analytique même en cours de production pour s'assurer de la reproductibilité de l'état physique de la substance active au sein de sa matrice excipiendaire, est souligné. Cela est également valable pour l'homogénéité de teneur au sein de la préparation. Sur cet aspect, plusieurs commentaires sont formulés concernant la précision comme caractéristique inhérente à la technologie d'impression 3D, et l'avantage qu'elle peut représenter par rapport à d'autres méthodes de fabrication traditionnelles.

D'une façon générale, plusieurs avis sont exprimés pour dire que la qualité d'une forme pharmaceutique produite par impression 3D doit s'envisager dès son développement ou sa conception, selon les principes du *Quality by Design* (QbD). Elle doit s'appuyer sur la maîtrise du procédé plutôt que sur un contrôle complet au niveau du produit fini, rendu plus difficile hors contexte industriel. Il ne s'agit pas de supprimer le contrôle mais de le « déplacer » en amont. Contrôle et validation du procédé sont donc à aborder autrement que par les schémas traditionnels. La possibilité de faire des contrôles additionnels en cours de production pendant une phase transitoire de vérification du procédé est également invoquée. A noter que tout cela implique l'utilisation d'outils analytiques adaptés (*Process Analytical Technology, PAT*).

Les dernières réflexions en séance portent sur les applications réelles et les orientations données au développement de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique, ainsi que sur les circuits associés. Certains experts considèrent que le débouché principal concerne les applications hospitalières en pédiatrie ou gériatrie notamment, avec des productions très limitées en volume. D'autres experts n'excluent pas des orientations stratégiques tendant vers le développement de spécialités pharmaceutiques, possiblement dans certaines niches thérapeutiques, sachant que la mise en œuvre industrielle se situe pour l'instant essentiellement sur le plan des essais cliniques (pour la mise à disposition rapide d'un panel de formulations à tester).

Toutefois, tous s'accordent pour dire que la difficulté majeure réside aujourd'hui dans la transposition de ce mode de fabrication dans l'environnement réglementaire, plus que dans la technique. Les verrous

actuels nécessitent donc d'être clairement identifiés, et certaines approches et schémas habituels révisés.

L'opportunité d'associer à la réflexion du groupe la Direction des affaires juridiques et réglementaire et la Direction de l'inspection de l'ANSM, pour tous les questionnements autour du circuit pharmaceutique de ces médicaments et de leur statut, est évoquée.

Pour conclure, l'ensemble des commentaires et questionnements soulevés tout au long de cette première séance de mise en place du sujet, permettent de dégager les axes de réflexion suivants :

- Fabrication
- Contrôles
- Dossier pharmaceutique (pour mieux intégrer les nouvelles stratégies de contrôle associées à ce type de fabrication innovante)
- Circuit pharmaceutique et responsabilités

Il est donc proposé de développer ces différentes thématiques lors des prochaines séances.

Conclusion

A l'issue de la séance il est proposé que la DMS (ANSM) initie et diffuse un document de travail élaboré sur la base de ces premiers échanges et destiné à être enrichi au fil des contributions du groupe. L'accent est mis sur l'importance de définir les domaines d'application immédiats et de concentrer la réflexion sur ceux-ci afin d'optimiser la doctrine résultante.