

## Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des MPUP Compléments d'information sur les exigences de la réglementation

<b>CONTROLES EN LABORATOIRE</b> .....	<b>2</b>
1. L'article R.5124-47 du CSP prévoit la possibilité pour les fabricants de médicaments de sous-traiter au fabricant d'une MPUP tout ou partie des contrôles à l'exception de l'identification. Cette possibilité de sous-traitance inclut-elle l'échantillonnage? [MPUP – mai 2012] .....	2
2. La possibilité de sous-traitance des contrôles mentionnée à l'article R.5124-47 du CSP est-elle applicable aussi si le fabricant de la MPUP ne réalise pas un contrôle de tous les paramètres mentionnés sur le certificat d'analyse pour chaque lot libéré? [MPUP – mai 2012].....	2
3. La disposition du CSP selon laquelle toute MPUP doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée s'applique-t-elle aux fabricants et distributeurs de MPUP ou plutôt aux laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de la MPUP responsables du niveau de spécifications exigées ? [MPUP – mai 2012].....	2
4. En tant que distributeur, doit-on refuser de vendre à un client pharmaceutique une MPUP répertoriée à la pharmacopée mais dont on ne trouve aucun fournisseur s'engageant sur cette conformité analytique ? [MPUP – sep. 2015] ..	2
5. La sous-traitance des contrôles est-elle applicable si le fabricant de MPUP n'est pas localisé en France ? [MPUP – mai 2012].....	2
6. La sous-traitance des contrôles telle que prévue par l'article R.5124-47 du CSP est-elle applicable dans le cas d'un distributeur reconditionnant des MPUP et réalisant l'ensemble des contrôles analytiques ? [MPUP – mai 2012] .....	3
7. Peut-on différer la date de recontrôle d'une matière? [MPUP – avril 2016] .....	3
8. Est-il nécessaire de conserver des échantillons de réserve pour les matières premières et les intermédiaires? [MPUP – avril 2016].....	3
9. La partie II des BPF prévoit que les fabricants de substances actives conservent des échantillons de réserve. Le fabricant de la substance active peut-il être exonéré de cette exigence dans la mesure où la partie I des BPF prévoit que le client pharmaceutique conserve lui aussi un échantillon de réserve de ces mêmes lots de substances actives ? [SA – avril 2016] .....	3
10. Comment doivent-elles être élaborées les méthodes de contrôle applicables aux matières premières analysées à réception? Ces méthodes doivent-elles être validées ? [MPUP – avril 2016].....	3
<b>AGENTS, COURTIER, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS</b> .....	<b>4</b>
11. Qu'entend-on par « reconditionnement » ? [MPUP – sep. 2015] .....	4
12. Quel est le niveau de contrôle (prélèvement et analyse) attendu pour des MPUP faisant l'objet d'un reconditionnement ? [MPUP – sep. 2015].....	4
13. Qu'entend-on par réétiquetage? [MPUP – sep. 2015].....	5

### Abréviations :

[MPUP] : réponse applicable à toutes les MPUP

[SA] : réponse applicable uniquement aux substances actives

[EX] : réponse applicable uniquement aux excipients

## CONTROLES EN LABORATOIRE

### 1. L'article R.5124-47 du CSP prévoit la possibilité pour les fabricants de médicaments de sous-traiter au fabricant d'une MPUP tout ou partie des contrôles à l'exception de l'identification. Cette possibilité de sous-traitance inclut-elle l'échantillonnage? [MPUP – mai 2012]

Le prélèvement / échantillonnage dans le cadre de l'identification individuelle des contenants à réception restent une obligation pour le fabricant de médicament et ne peut pas rentrer dans le cadre de la sous-traitance, telle que prévue par le CSP. Néanmoins, il est admis, à titre exceptionnel, comme par exemple dans le cas de MPUP stériles ou présentant une dangerosité particulière (MP explosive ou hautement active,...) que le fabricant de la MPUP procède à cet échantillonnage pour le compte du fabricant pharmaceutique. S'agissant d'une opération de contrôle confiée en sous-traitance, elle doit être conduite et encadrée par des dispositions garantissant un niveau de qualité et de sécurité équivalent au prélèvement sur le site pharmaceutique : un contrat et un cahier des charges technique doivent être établis avec le fournisseur (au sens du chapitre 7 des BPF) et le donneur d'ordre doit auditer préalablement puis régulièrement le fournisseur pour cette activité.

### 2. La possibilité de sous-traitance des contrôles mentionnée à l'article R.5124-47 du CSP est-elle applicable aussi si le fabricant de la MPUP ne réalise pas un contrôle de tous les paramètres mentionnés sur le certificat d'analyse pour chaque lot libéré? [MPUP – mai 2012]

La possibilité de sous-traitance prévue par l'article R.5124-47 au fabricant d'une matière première à usage pharmaceutique de tout ou partie des contrôles de cette matière première à l'exception de l'identification tels que prévus par le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement et les BPF (partie I paragraphes 1.4, 5.28 et chapitre 6 « Principe ») n'est envisageable que pour les contrôles effectués sur chaque lot par le fabricant de la matière première.

### 3. La disposition du CSP selon laquelle toute MPUP doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée s'applique-t-elle aux fabricants et distributeurs de MPUP ou plutôt aux laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de la MPUP responsables du niveau de spécifications exigées ? [MPUP – mai 2012]

L'obligation de conformité aux spécifications de la pharmacopée est introduite dans le CSP aux articles L.5138-3 et R.5112-1. Cette obligation garantit une qualité minimum des matières premières utilisées pour la fabrication de médicaments. Il est néanmoins tout à fait possible pour différentes raisons que des médicaments autorisés sur le marché par l'Agence soient composés de MPUP dont les spécifications et/ou méthodes de contrôle ne correspondent pas à celles de la Pharmacopée en vigueur. Ainsi, l'obligation mentionnée aux articles L.5138-3 et R.5112-1 s'applique bien à tous les acteurs et en tout premier lieu aux titulaires des autorisations de mise sur le marché et aux fabricants de médicaments responsables du respect des engagements pris notamment au titre de l'AMM, y compris de ses mises à jours (article R.5121-37).

### 4. En tant que distributeur, doit-on refuser de vendre à un client pharmaceutique une MPUP répertoriée à la pharmacopée mais dont on ne trouve aucun fournisseur s'engageant sur cette conformité analytique ? [MPUP – sep. 2015]

Dès lors que les documents (certificat d'analyse par exemple) fournis par le fabricant de MPUP et transmis aux clients pharmaceutiques par le distributeur sont conformes notamment (1) aux exigences de la section 11.4 de la partie II des BPF pour les substances actives ou (2) aux recommandations du guide IPEC 2013 « Certificate of analysis for excipients », et (3) sans ambiguïté quant à la qualité analytique revendiquée, il n'y a pas de motif *a priori* à refuser la vente (cf. réponse précédente). En tout état de cause, il est de la responsabilité des fabricants de médicaments d'établir des spécifications qualité pour les MPUP (BPF Partie I paragraphes 4.10; 4.11) en accord avec le dossier d'AMM (BPF Partie I paragraphe 4.2).

### 5. La sous-traitance des contrôles est-elle applicable si le fabricant de MPUP n'est pas localisé en France ? [MPUP – mai 2012]

Il n'y a pas de restriction liée à la localisation géographique du fabricant de MPUP pour la mise en place d'une sous-traitance des contrôles.

**6. La sous-traitance des contrôles telle que prévue par l'article R.5124-47 du CSP est-elle applicable dans le cas d'un distributeur reconditionnant des MPUP et réalisant l'ensemble des contrôles analytiques ? [MPUP – mai 2012]**

Dans le cas des laboratoires pharmaceutiques autorisés par l'ANSM, la possibilité de sous-traitance des contrôles des matières premières telle que prévue par l'article R.5124-47 du CSP (à l'exception de l'identification) au fabricant de la matière première n'est pas applicable aux établissements de distribution ayant des activités de reconditionnement y compris pour ceux procédant aux contrôles analytiques.

**7. Peut-on différer la date de recontrôle d'une matière? [MPUP – avril 2016]**

La date de recontrôle définie par le fabricant d'origine d'une matière première ou d'un intermédiaire ne peut être différée que si des données de stabilité ou l'historique des résultats de contrôle analytique permettent de le justifier.

En ce qui concerne les substances actives, les dates de recontrôle doivent être adossées aux résultats des études de stabilité. [BPF 11.61]

**8. Est-il nécessaire de conserver des échantillons de réserve pour les matières premières et les intermédiaires? [MPUP – avril 2016]**

De tels échantillons ne sont pas requis par la partie II des BPF européennes. Néanmoins, une échantillothèque des matières premières et des intermédiaires peut s'avérer utile dans le cas d'une enquête ou dans l'évaluation des dates de recontrôle citée à la question précédente.

**9. La partie II des BPF prévoit que les fabricants de substances actives conservent des échantillons de réserve. Le fabricant de la substance active peut-il être exonéré de cette exigence dans la mesure où la partie I des BPF prévoit que le client pharmaceutique conserve lui aussi un échantillon de réserve de ces mêmes lots de substances actives ? [SA – avril 2016]**

Non. L'échantillon de réserve du fabricant de substances actives représente la qualité du lot tel qu'il a été mis sur le marché tandis que l'échantillon de réserve du client pharmaceutique représente la qualité du lot - ou de la portion de lot - qu'il a reçu. Néanmoins, lorsque ces deux acteurs sont regroupés sur le même site avec une gestion commune de l'échantillothèque et en absence d'autres utilisateurs des lots de substance active, la conservation d'un seul échantillon de réserve au lieu de deux peut être admise sous réserve de la conservation de quantités suffisantes.

**10. Comment doivent-elles être élaborées les méthodes de contrôle applicables aux matières premières analysées à réception? Ces méthodes doivent-elles être validées ? [MPUP – avril 2016]**

Les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondées et un degré de validation proportionné à la criticité de l'attribut qualité de la matière est attendu. L'utilisation d'une méthode décrite dans un référentiel réglementaire, par exemple la pharmacopée européenne, dispense de l'étape de validation de la méthode.

Une validation répondant aux exigences des critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques doit être considérée dans le cas des matières premières susceptibles d'avoir un impact sur la qualité de la substance active, notamment :

- les matières premières de départ des substances actives : matières incorporées en tant que fragments structuraux significatifs dans la structure des substances actives ;
- les matières premières utilisées lors des étapes finales des procédés (solvants de purification utilisés lors des lavages ou des étapes de cristallisation, ou produits chimiques utilisés pour la formation de sels).

[BPF 12.80, 12.81 et 11.12]

## AGENTS, COURTIERS, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS

### 11. Qu'entend-on par « reconditionnement » ? [MPUP – sep. 2015]

Une opération de reconditionnement est définie de la manière suivante :

Le reconditionnement d'une matière première à usage pharmaceutique est une opération consistant à modifier et / ou remplacer l'emballage utilisé pour le transport et le stockage de cette MPUP ; cela peut concerner l'emballage externe non en contact avec le produit (fût, carton, etc.) et / ou l'emballage interne (sache en polymère par exemple) en contact avec le produit et / ou d'autres éléments de protection (systèmes d'inviolabilité, sachets dessiccants par exemple).

### 12. Quel est le niveau de contrôle (prélèvement et analyse) attendu pour des MPUP faisant l'objet d'un reconditionnement ? [MPUP – sep. 2015]

Le niveau de contrôle attendu dépend à la fois de la fonction des MPUP dans le médicament (substance active ou excipient) et de la nature de l'établissement qui fabrique le médicament à partir de ces MPUP (laboratoire pharmaceutique pour médicaments et spécialités, pharmacie à usage intérieure pour les préparations hospitalières, officine de pharmacie pour les préparations magistrales).

L'article L.5138-3 du CSP dispose que les MPUP doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée lorsqu'elles existent. Tout établissement réalisant des opérations de reconditionnement de MPUP dans le but d'en effectuer la distribution est donc tenu de s'en assurer et cela pour chaque lot et / ou réception.

Les règles de prélèvement et de contrôle ont été définies suite à une thématique d'inspection sur le reconditionnement et la distribution, ainsi qu'à partir d'une lecture conjointe des BPF de la partie II et des bonnes pratiques de préparation (BPP). Elles sont les suivantes :

Pour les MPUP destinées à des établissements pharmaceutiques :

Type de MPUP et référentiel	Avant reconditionnement	Après reconditionnement
Substances actives : BPF partie II  (les numéros paragraphes correspondants pris en référence sont indiqués entre parenthèses)	- un test d'identification par lot à réception (7.30)  ET  - revue du bulletin d'analyse du fournisseur pour les autres analyses si un système est en place pour l'évaluation des fournisseurs (7.30 et 7.31)	- contrôle complet du lot une fois reconditionné sur chaque lot de conditionnement s'il est fait en plusieurs fois (dates différentes) (11.20 et 11.23)  OU  - par dérogation, si le contrôle complet est fait à réception (avant reconditionnement), le contrôle après reconditionnement peut se limiter à un test d'identification en début, milieu et fin
Excipients :  Pas de référentiel opposable	En l'absence de BPF opposable, le niveau de contrôle attendu pour les excipients reconditionnés doit être basé sur une approche par la gestion du risque (analyse de risque)	En l'absence de BPF opposable, le niveau de contrôle attendu pour les excipients reconditionnés doit être basé sur une approche par la gestion du risque (analyse de risque)

Pour les MPUP destinées à des officines ou à des pharmacies à usage intérieur :

Type de MPUP	Avant reconditionnement	Après reconditionnement
Substances actives	- un prélèvement et un test d'identification sur chaque contenant ET - contrôle complet sur l'échantillon moyen du lot selon des spécifications définies	- un prélèvement et un test d'identification en début, milieu et fin de reconditionnement
Excipients	En l'absence de BPF opposable, le niveau de contrôle attendu pour les excipients reconditionnés doit être basé sur une approche par la gestion du risque (analyse de risque)	En l'absence de BPF opposable, le niveau de contrôle attendu pour les excipients reconditionnés doit être basé sur une approche par la gestion du risque (analyse de risque)

Pour plus de détail sur le rationnel ayant conduit à ces préconisations, le lecteur est invité à se reporter à la note de synthèse relative aux activités de reconditionnement et de distribution<sup>1</sup>.

Les contrôles des MPUP décrits dans les deux tableaux précédents constituent des exigences minimales qui devront être renforcées, le cas échéant, dans certaines situations particulières, notamment lors du reconditionnement d'une matière première dont la qualité est susceptible d'être affectée lors de l'opération (matières sensibles à la lumière, matières premières hygroscopiques, par exemple).

### 13. Qu'entend-on par réétiquetage? [MPUP – sep. 2015]

L'opération de réétiquetage d'une MPUP est définie de la manière suivante :

Le réétiquetage d'une matière première à usage pharmaceutique est une opération consistant à compléter l'étiquetage du fabricant d'origine de la matière première sur l'emballage sans le modifier, pour garantir la traçabilité tout au long de la chaîne d'approvisionnement, en apposant une étiquette supplémentaire reprenant tout ou partie des informations liées au contenu de l'emballage (nom de la substance ou de la préparation, numéro de lot, date de fabrication, date de péremption ou de recontrôle, etc). Toute pratique visant à masquer ou modifier les indications de l'étiquetage d'origine du fabricant d'une MPUP peut porter atteinte à son identité et à sa traçabilité, et est susceptible de constituer une falsification de cette MPUP au sens de l'article L.5138-6 du Code de la Santé Publique.

Les étiquetages complémentaires apposés dans le cadre d'autres réglementations, comme par exemple celle relative au transport des matières dangereuses, ne rentrent pas dans la définition présentée ci-dessus. Cependant, les opérations correspondantes doivent être maîtrisées de manière à prévenir tout risque de perte d'identité ou de confusion (comme par exemple la non concordance de la dénomination du contenu de l'emballage entre deux étiquettes de natures différentes).

<sup>1</sup> <http://ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/>