

**DIRECTION DE L'INSPECTION**

Pôle d'inspection des matières premières

Dossier suivi par Franzy CERONE

[insmp@ansm.sante.fr](mailto:insmp@ansm.sante.fr)

Code : DIE/INS/001-FT04 v.01

## SYNTHESE D'INSPECTIONS

Thème : Activités de reconditionnement et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique

### Résumé

Les activités de reconditionnement et de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) représentent un secteur particulier de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Ces activités ont pour but de délivrer en quantité réduite des substances actives et des excipients pour un usage pharmaceutique auprès de laboratoires pharmaceutiques, d'officines de pharmacie et de pharmacies à usage intérieur. La déclaration d'activité des établissements de ce secteur prévue à l'article L.5138-1 du code de la santé publique a permis d'identifier les opérateurs concernés et de constater que ces activités restent marginales au regard du nombre d'opérateurs engagés dans la fabrication des MPUP. Les inspections conduites dans les établissements de reconditionnement et de distribution de MPUP sur 2011 et début 2012 n'ont pas mis en évidence de situation critique au regard des risques pour la santé publique.

Les règles de bonnes pratiques applicables ont été rappelées, en particulier les obligations de contrôle des MPUP, d'homologation des fournisseurs, de conservation d'échantillons de réserve et de suivi de la stabilité. Les règles en matière de contrôles sont précisées dans le cadre de cette synthèse en fonction du type de MPUP et de la destination finale. La surveillance de ces établissements se poursuivra dans une démarche de contrôle en fonction du risque permettant notamment de définir des échéances de réinspection en parallèle de l'étude des signaux d'alertes.

Mots-clés : matières premières, MPUP, distribution, reconditionnement

## **SOMMAIRE**

<b>I. Rappel du contexte</b>	<b>Page 3</b>
<b>II. Réglementation applicable</b>	<b>Page 3</b>
<b>III. Méthodologie de la campagne d'inspections et de l'enquête</b>	<b>Page 5</b>
<b>IV. Résultats obtenus</b>	<b>Page 5</b>
<b>V. Rappel et évolution des bonnes pratiques applicables aux activités de reconditionnement</b>	<b>Page 11</b>
<b>VI. Conclusion</b>	<b>Page 14</b>

## I. Rappel du contexte

L'ANSM contrôle l'application des lois et règlements relatifs aux produits de santé, ce qui inclut les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), sur le territoire national, que ces matières premières soient destinées à un usage humain ou à un usage vétérinaire.

Parmi les opérateurs dont les activités entrent dans le champ de la réglementation des MPUP, il existe une catégorie développant une activité qui consiste à reconditionner des matières premières dans le but de les distribuer au détail pour répondre à des besoins spécifiques d'approvisionnement, souvent en petites quantités, des établissements pharmaceutiques, des pharmacies à usage intérieur (PUI) et des pharmacies d'officine.

Les risques identifiés dans le cadre d'un reconditionnement concernent particulièrement la maîtrise des risques de contamination, la nécessité d'assurer une maîtrise de la chaîne d'approvisionnement en amont et en aval de l'opération de reconditionnement en termes de qualité et de traçabilité, notamment lors de la distribution.

Afin de mieux connaître cette activité particulière et de mesurer son degré de conformité à la réglementation, une campagne d'inspections, complétée par une enquête par questionnaire, a été réalisée durant l'année 2011 et le début de l'année 2012.

Cette synthèse présente un état des lieux des activités constatées ainsi que les résultats des inspections réalisées.

## II. Réglementation applicable

### Définition des matières premières à usage pharmaceutique

L'article L.5138-2 donne la définition suivante :

**"On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire :**

- **la ou les substances actives ;**
- **le ou les excipients ;**
- **les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés."**

A des fins de simplification, les éléments de mise en forme ont été regroupés avec les excipients dans le cadre des inspections et de l'enquête. Chaque fois que le terme excipient sera utilisé dans la présente synthèse, il inclura ces deux types de matières premières.

### Définition du reconditionnement

Il n'existe pas de définition explicite du reconditionnement des MPUP dans le code de la santé publique (CSP) ou les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Toutefois, la notion de reconditionnement est mentionnée à l'article L.5138-2 du CSP dans la définition de la distribution :

**"On entend par distribution d'une matière première à usage pharmaceutique les activités d'achat, de vente, de reconditionnement, de réétiquetage et de stockage."**

L'activité de reconditionnement est donc incluse dans celle de distribution.

Le paragraphe 1.1 de la partie II des BPF<sup>1</sup> et son glossaire définissent la fabrication dans les termes suivants :

**"Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives, ainsi que les contrôles associés à ces opérations."**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2003<sup>2</sup> un guide de bonnes pratiques pour le commerce et la distribution des MPUP (*Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials*) qui prévoit des recommandations pour le reconditionnement (*repackaging*) et en donne la définition suivante :

**"Repackaging : the action of changing the packaging of the material."**

Le cercle d'experts APIs (*Active Pharmaceutical Ingredients*) du PIC/S<sup>3</sup> a également élaboré une définition du reconditionnement dans le document édité sous le numéro PS/INF 20/211<sup>4</sup> le 24 mars 2011 :

**"A repackaging operation consist of replacing any material intended to protect an API or intermediate during transport and storage (e.g. primary packaging, secondary packaging, and dessicant, etc)".**

A l'issue de la campagne d'inspection et de l'enquête, une définition du reconditionnement sera proposée à la lumière de ce qui aura été constaté en inspection ainsi que des réponses au questionnaire de l'enquête.

#### Déclaration d'activité

L'article L.5138-1 du CSP prévoit pour les opérateurs du reconditionnement une obligation de déclaration d'activité dès lors qu'elle concerne les MPUP :

*"Toute activité de fabrication, d'importation et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique est soumise à une déclaration effectuée par l'établissement dans lequel s'exerce cette activité, auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. A cette déclaration doit être joint un dossier descriptif de cette activité, dont le contenu est fixé par décret en conseil d'état. Toute modification des éléments constitutifs de la déclaration ou du dossier doit être communiquée à l'agence."*

Depuis l'entrée en vigueur de cette disposition du CSP<sup>5</sup>, les établissements exerçant en France une activité de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP ont été recensés. Ils sont au nombre de 600 environ (chiffre variable au rythme des déclarations initiales et des déclarations de cessation d'activité).

#### Bonnes pratiques de fabrication

Le reconditionnement est une opération entrant dans la définition de la fabrication donnée dans la partie II des BPF applicables aux substances actives. Par conséquent, le reconditionnement des substances actives est soumis à l'application des BPF.

Pour les excipients, il n'y a pas à ce jour de BPF opposables, même si le guide IPEC PQG<sup>6</sup> constitue une approche dans ce domaine.

<sup>1</sup> Décision du directeur général de l'ANSM en date du 13/01/11, parue au JORF du 06/03/11 et au BO de la santé n° 2011/8 bis de juillet 2011.

<sup>2</sup> WHO Technical Report Series, N° 917, 2003

<sup>3</sup> PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

<sup>4</sup> Questions & Answers document regarding distribution activities for active pharmaceutical ingredients (APIs)

<sup>5</sup> Article 20 du décret n°2008-109 du 5 février 2008 fixant la date limite du dépôt du dossier descriptif prévu à l'article R.5138-2 du CSP 9 mois après la parution de la décision relative au dossier descriptif (29 avril 2008) soit le 29 janvier 2009

<sup>6</sup> The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical excipients 2006 (The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group)

### **III. Méthodologie de la campagne d'inspections et de l'enquête**

---

#### Objectifs

Les objectifs ont été les suivants :

- faire un état des lieux des champs d'activité rencontrés (type de MPUP, destination de ces MPUP, etc.) ;
- relever les non-conformités aux BPF de la partie II du guide européen, lorsqu'elles sont applicables, et mettre en évidence les éventuelles tendances observées ;
- dégager des recommandations pour ces activités et confirmer ou préciser les règles de BPF applicables (préparation de la future doctrine reconditionnement et distribution).

#### Mise en œuvre

Pour la campagne d'inspections, la sélection des établissements a été réalisée sur la base des dates les plus anciennes de la dernière inspection réalisée et, pour ceux n'ayant pas encore fait l'objet d'une inspection, sur la base de la priorité d'inspection donnée suite à l'analyse de risque effectuée à partir des données de leur dossier de déclaration d'activité. Les responsables des établissements concernés ont été informés par une lettre d'annonce. Il n'y a pas eu d'inspection inopinée.

Pour les inspections, une grille a été établie autour de quatre thèmes, un sur la nature de l'activité et trois autres sur l'application des BPF. Ces thèmes sont les suivants :

- l'activité de l'établissement ;
- les aspects qualité, documentation et traçabilité des MPUP incluant l'homologation des fournisseurs ;
- le reconditionnement et le stockage des MPUP ;
- le contrôle des matières premières incluant la gestion des certificats d'analyse.

Les établissements ayant fait l'objet d'une inspection au cours des trois dernières années ont été exclus de cette campagne. Ils ont été intégrés à la présente synthèse par voie déclarative. Un questionnaire leur a été adressé pour avoir des compléments d'information sur l'activité décrite dans le dossier descriptif de leur déclaration, sur leur système d'homologation des fournisseurs et sur le niveau de contrôle appliqué aux matières premières.

### **IV. Résultats obtenus**

---

#### Bilan sur les activités des établissements

Au 1<sup>er</sup> mai 2012, 33 établissements MPUP sont déclarés à l'ANSM pour une activité de reconditionnement et de distribution et 26 d'entre eux ont déjà fait l'objet d'au moins une inspection (soit 80%).

Pour la campagne 2011-2012, 15 inspections ont été réalisées et 16 autres établissements ont été sollicités pour répondre à un questionnaire sur leur activité (les 2 établissements restant ont déclaré leur activité courant 2011 et n'ont pas été inclus dans la campagne).

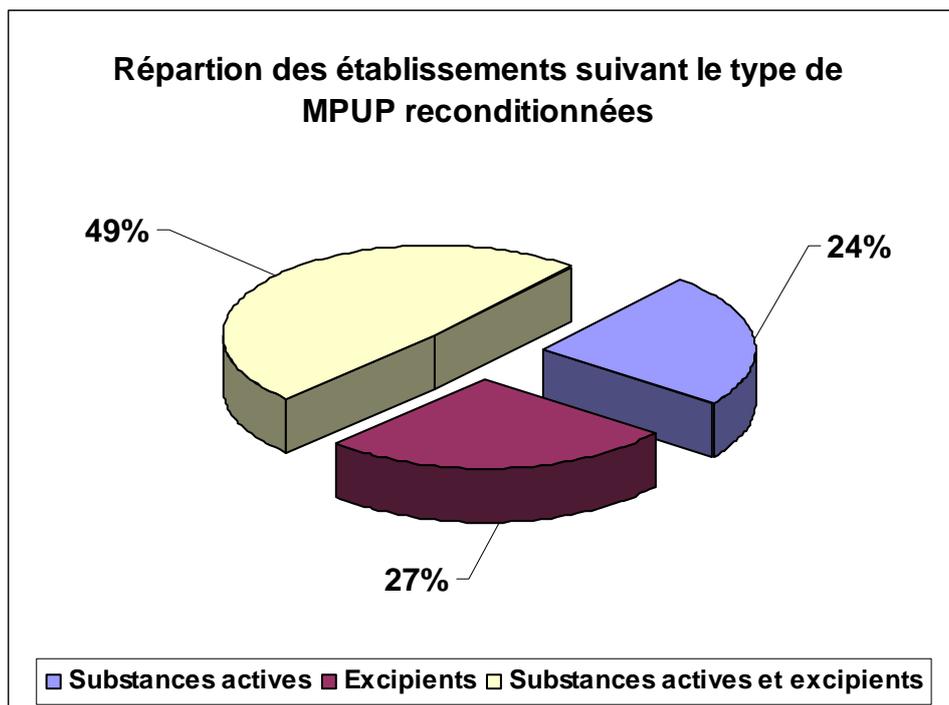
L'activité de reconditionnement reste marginale (33 établissements soit 5%) comparée :

- aux 600 établissements déclarés ;
- aux 385 établissements sur 600 (64%) qui fabriquent effectivement des MPUP.

Les opérateurs du reconditionnement et de la distribution ont des activités variées. On identifie :

- les spécialistes de la distribution au détail en distinguant, ceux orientés vers l'industrie (16%) et qui manipulent les plus gros volumes (souvent des vracs et des excipients) et ceux orientés vers les officines (45%) qui reconditionnent surtout des substances actives en petites quantités mais en nombre important ;
- les prestataires de services (23%) qui conditionnent des vracs pour un donneur d'ordre qui est très souvent le producteur de la MPUP (excipients surtout ou excipients ayant dans certaines applications un statut de substance active) ;
- les établissements pharmaceutiques autorisés (16%) qui réalisent ces opérations dans le cadre d'un processus d'approvisionnement et de logistique sans finalité de distribution commerciale au sens strict et à destination d'autres laboratoires pharmaceutiques.

La répartition des établissements de reconditionnement en fonction du type de MPUP, substances actives et excipients, se fait de la façon suivante :

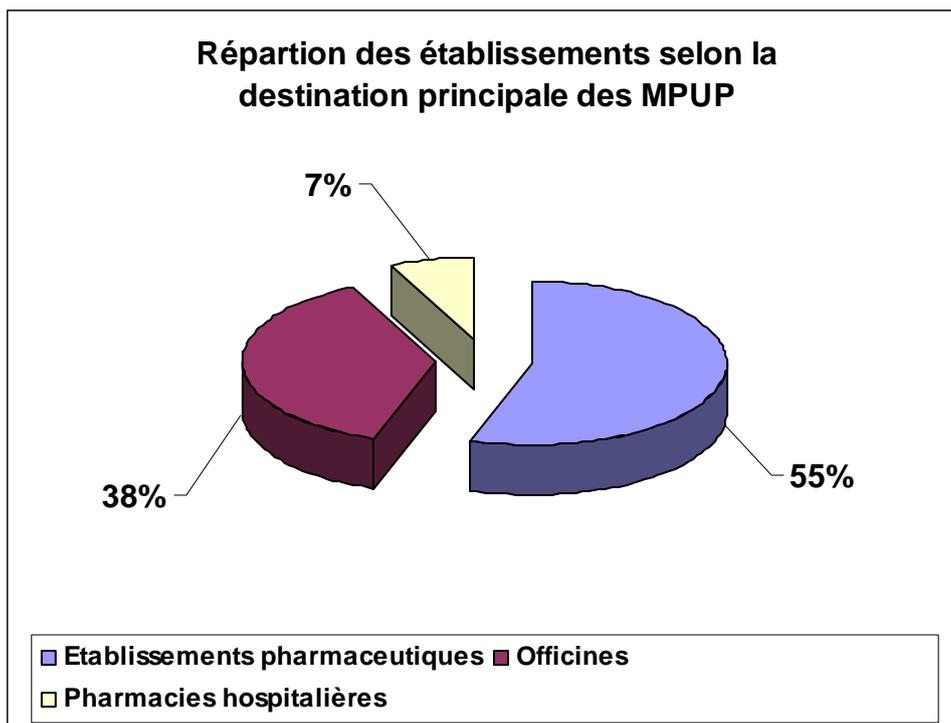


On constate que près des trois quart des activités de reconditionnement concernent au moins une ou plusieurs substances actives (24 établissements).

Parmi les plus importants tonnages de matières premières faisant l'objet d'un reconditionnement on trouve majoritairement des excipients qui peuvent avoir, le cas échéant, une application en tant que substance active (exemples : glycérine, sorbitol, alcool, paraffine). Les produits concernés sont orientés vers des usages pharmaceutiques industriels, c'est-à-dire qu'ils entrent dans la composition de médicaments fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques.

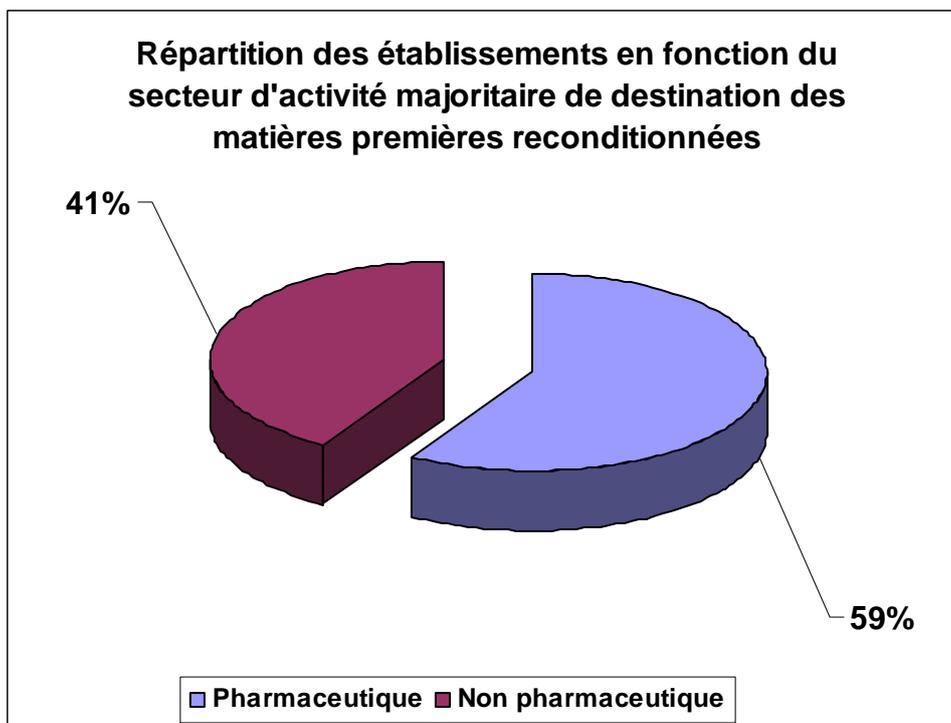
Le reconditionnement de substances actives reste une activité de moindre volume au regard de l'ensemble des activités constatées en France et est quasi exclusivement orienté vers la fourniture des officines et des pharmacies hospitalières pour la réalisation de préparations.

De manière plus globale, une répartition des établissements en fonction du secteur aval destinataire majoritaire des MPUP reconditionnées (en volume), est présentée dans le graphique qui suit. Cette répartition est donnée pour les opérateurs répondant à la définition de l'usage pharmaceutique présumé (L.5138-2 du CSP).



On constate que les MPUP reconditionnées sont majoritairement à destination d'établissements pharmaceutiques et des officines, les établissements "spécialisés" dans l'approvisionnement des pharmacies hospitalières sont au nombre de 2. Ce sont d'ailleurs eux-mêmes des établissements pharmaceutiques.

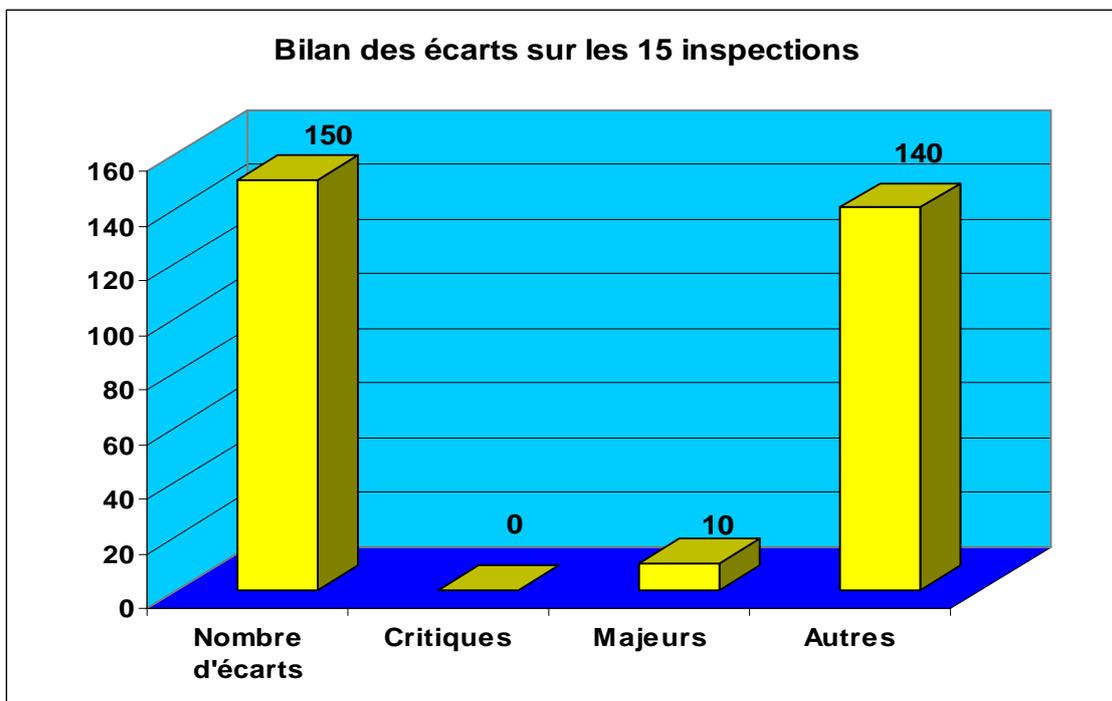
Une majorité d'établissements est spécialisée dans la fourniture de matières premières pour des usages pharmaceutiques. Parmi les secteurs en aval non concernés par l'usage pharmaceutique, on trouve principalement l'industrie agroalimentaire et l'industrie des cosmétiques.



## Conformité aux bonnes pratiques

Les 15 inspections réalisées ont été conduites en suivant la partie II des BPF. Elles ont donné lieu à un constat de 142 écarts aux BPF dont 8 majeurs et 8 écarts au CSP dont 2 majeurs (R.5138-2 relatif à la déclaration d'activité MPUP et R.5132-88 relatif aux substances ou préparations classées comme psychotropes). Le nombre d'écarts par inspection varie de 1 à 18.

Seule une inspection a donné lieu à une mise en demeure lors de l'envoi du rapport préliminaire. Aucune inspection n'a donné lieu à des mesures de police sanitaire.



L'instruction des réponses reçues aux rapports d'inspection n'a pas conduit à des suites administratives particulières. Suivant les cas, un certificat BPF pour les substances actives et / ou une attestation d'inspection pour les excipients ont été délivrés.

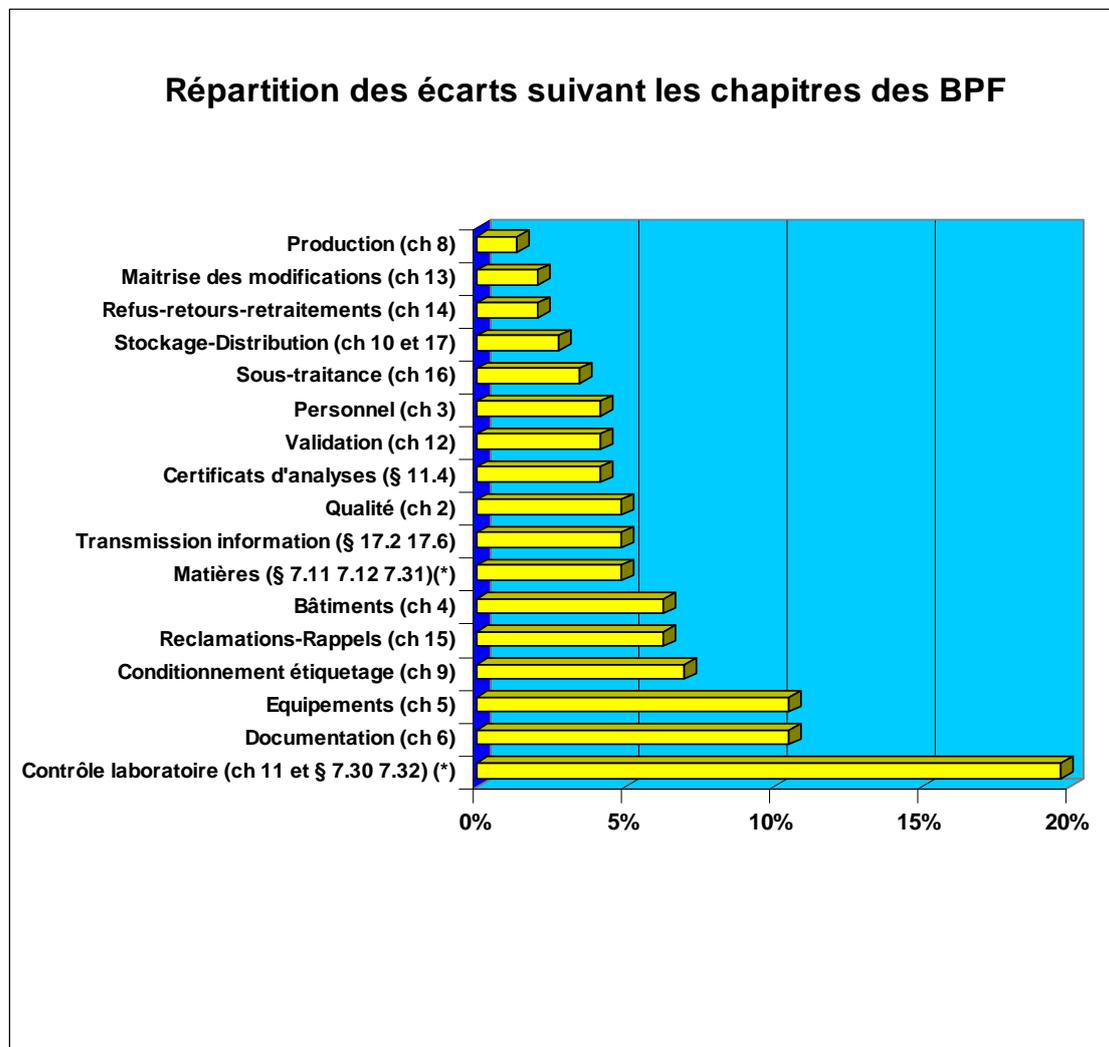
Les écarts majeurs constatés sont reportés dans le tableau suivant :

<b>Nombre d'écarts majeurs (sur 15 inspections)</b>	<b>10</b>
Manquement sur le contenu des certificats d'analyses	2
Manquement sur le contrôle des substances actives	1
Manquement sur la déclaration d'activité	2
Manquement sur l'homologation d'un fournisseur de substances actives	1
Manquement sur la gestion des résultats hors spécifications	1
Manquement sur la transmission de l'information	1
Manquement sur le nettoyage des matériels	1
Manquement sur le contenu des dossiers de reconditionnement	1

L'analyse des écarts suivant les trois thèmes relatifs aux BPF de la grille d'inspection montrent qu'ils relèvent au premier chef de la mise en œuvre des processus de gestion de la qualité, de la documentation et de la traçabilité (59 écarts dont 3 majeurs). Ils relèvent en second lieu des conditions de mise en œuvre des activités de reconditionnement et de stockage (49 écarts dont 1 majeur) et enfin du domaine du contrôle des matières premières (34 écarts dont 4 majeurs).

Thèmes	Chapitres et paragraphes des BPF concernés	Nombre d'écarts	Pourcentage
Qualité documentation traçabilité	Qualité, documentation, validation, modifications, réclamations-rappels, sous-traitance, transmission de l'information	59 dont 3 majeurs	42 %
Reconditionnement et stockage	Personnel, bâtiments, équipements, production, conditionnement étiquetage, stockage distribution, refus-retours-retraitements	49 dont 1 majeur	35 %
Contrôle des matières premières	Contrôle laboratoire, certificats d'analyse	34 dont 4 majeurs	24 %

L'analyse fine des écarts par chapitre des BPF démontre que les écarts relatifs aux contrôles sont prépondérants (28 écarts dont 2 majeurs en lien direct ou indirect avec le contrôle des MPUP).



(\*) Les paragraphes 7.30 et 7.32 relatifs au contrôle des matières premières à réception, ont été regroupés dans le chapitre "contrôle laboratoire" de sorte que la catégorie "gestion des matières" ne conserve que les écarts liés à l'homologation et le suivi des fournisseurs (§ 7.11, 7.12 et 7.31).

Parmi les écarts liés au contrôle des matières premières, aucune tendance significative ne se dégage en termes de manquement aux bonnes pratiques. On peut simplement noter que l'écart aux BPF le plus souvent constaté dans ce domaine concerne les études de stabilité qui sont à effectuer lorsque le conditionnement est modifié (§ 17.50 cité 4 fois sur les 28 écarts liés aux contrôles).

En lien avec les écarts constatés sur les contrôles, on peut noter des manquements rencontrés sur les certificats d'analyses (6 écarts), leur contenu (distinction sans ambiguïté des résultats des analyses effectuées par l'établissement de ceux repris sur le certificat du fournisseur) et leur transmission effective à l'utilisateur final lorsque l'usage pharmaceutique est présumé (établissement pharmaceutique, officine, PUI).

Par ailleurs, aucune tendance particulière n'a été observée sur les manquements à l'obligation de traçabilité et de transmission de l'information qui ont été constatés, compte tenu du nombre limité d'écarts (7) aux paragraphes 17.2 et 17.6 des BPF.

Il n'y a pas de tendance observée quant aux risques de contamination au regard du nombre d'écarts constatés (2 écarts).

## V. Rappel et évolution des bonnes pratiques applicables aux activités de reconditionnement

### Définition du reconditionnement

Après une revue des définitions existantes sur le reconditionnement et à la lumière des activités constatés au cours de cette campagne d'inspection, ou encore au travers des réponses au questionnaire reçues dans le cadre de l'enquête, la définition du reconditionnement peut être consolidée ainsi :

**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 (sachets dessiccants par exemple).** La pratique la plus courante du reconditionnement consiste à transférer une matière première à usage pharmaceutique contenue dans un emballage (fût, carton, citerne, etc.) dans une série d'emballages de taille inférieure afin de pouvoir assurer par la suite une distribution au détail.

Cette définition pourra faire l'objet d'une proposition dans le document questions / réponses sur les MPUP publié sur le site internet de l'ANSM.

### Sur l'aspect des contrôles

Le tableau suivant récapitule la lecture et l'application qui a été faite au cours de la campagne d'inspection des exigences des bonnes pratiques en matière de contrôle avant et après reconditionnement des MPUP :

Type de MPUP et référentiel	Avant reconditionnement	Après reconditionnement
Substances actives : BPF partie II	- un test d'identification par lot à réception (7.30)  <b>ET</b>  - 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)  <b>OU</b>  - 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, simple constat sur le niveau de contrôle appliqué aux excipients	En l'absence de BPF opposable, simple constat sur le niveau de contrôle appliqué aux excipients

Sur la base des résultats des inspections réalisées dans le cadre de cette campagne et des réponses au questionnaire, on constate que ces dispositions sont déjà majoritairement appliquées par les opérateurs et les ajustements nécessaires ont été signalés au cours des inspections.

Pour ce qui concerne les excipients, l'enquête n'a pas été suffisamment représentative pour mettre en évidence une tendance particulière car seulement un quart des établissements ont une activité orientée uniquement vers les excipients (9 établissements dont 4 inspectés). On peut noter cependant que les établissements qui reconditionnent à la fois des substances actives et des excipients (16 établissements) ont une gestion globalement identique pour les deux catégories.

## Adéquation des exigences relatives aux contrôles avec la destination des MPUP

Pour les MPUP destinées à des établissements pharmaceutiques, ces derniers étant soumis à l'application des BPF de la partie I, un prélèvement de chaque contenant doit être réalisé à réception et soumis à une identification, le lot doit faire l'objet d'une analyse complète. De plus, étant donnée que la sous-traitance<sup>7</sup> des contrôles prévue à l'article L.5124-47 du code de la santé publique n'est pas applicable aux établissements de distribution ayant des activités de reconditionnement, les MPUP à destination d'établissements pharmaceutiques seront donc systématiquement re-contrôlées par ces derniers. En conséquence, les exigences en matière de prélèvement et de contrôle décrites dans le tableau précédent sont suffisantes pour les substances actives dans ce cas précis. Pour les excipients, une approche par la gestion du risque est recommandée.

Il en va autrement pour les MPUP destinées à des officines ou à des PUI. Pour l'expliquer, il convient de faire une lecture en parallèle des bonnes pratiques de préparation (BPP)<sup>8</sup> qui leur sont applicables.

Le paragraphe des BPP 2.3.2.2 prévoit que, sous certaines conditions, le contrôle des matières premières peut se limiter à une vérification de la cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fourni.

Pour les MPUP fournies par un établissement ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage situé en France, les conditions de cette réduction des contrôles sont :

- que l'établissement soit déclaré auprès de l'ANSM ;
- qu'il possède un certificat BPF valide délivré pour ses activités déclarées et les matières premières concernées ;
- que chaque contenant qu'il délivre soit muni d'un système d'inviolabilité (garantie de non ouverture pendant le transport) et qu'il fournisse un certificat d'analyse pour chaque lot.

Ainsi, l'opérateur recevant ces MPUP peut donc, sous réserve du respect de l'ensemble des conditions citées ci-dessus, se limiter à un contrôle documentaire à réception. Dans ce cas précis, l'importance des prélèvements et des contrôles analytiques réalisés par l'établissement qui reconditionne les MPUP devient alors primordiale en matière de garantie de leur qualité et de leur aptitude à entrer dans la composition d'une préparation. En conséquence, les exigences pour les prélèvements et les contrôles applicables à l'opérateur qui reconditionnent les MPUP à destination des officines et des PUI, sont renforcées par rapport à ce qui est prévue dans la partie II des BPF (voir tableau précédent). Les exigences correspondantes sont présentées dans le tableau suivant :

Type de MPUP	Avant reconditionnement	Après reconditionnement
Substances actives	- un prélèvement et un test d'identification sur chaque contenant <b>ET</b> - 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)

Ces dispositions sont conditionnées à l'application stricte des BPF visant à prévenir les risques de confusion, de mélange, de contamination et de contamination croisée (notamment vide de ligne, réconciliation, maîtrise de l'environnement et des nettoyages).

<sup>7</sup> Sous-traitance des contrôles / Pharmacopée - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) - Questions/réponses, rubrique n°6, document disponible en ligne sur le site internet de l'ANSM

<sup>8</sup> Bonnes pratiques de préparation publiées au journal officiel du 21/11/2007

### Sur l'aspect de l'homologation des fournisseurs

Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives n'impliquent pas d'obligation réglementaire de réalisation d'audits des fournisseurs, mais leur réalisation est fortement recommandée comme partie intégrante du système d'homologation des fournisseurs de substances actives.

Les questionnaires envoyés et les inspections réalisées ont permis de constater que les opérateurs qui reconditionnent des MPUP sont impliqués dans une démarche d'homologation de leurs fournisseurs et réalisent des suivis de la qualité de leurs prestations. Cela inclut souvent la réalisation d'audits chez les fabricants des MPUP, le choix de ces audits répondant à des critères de priorisation préétablis.

### Echantillothèque

Il a été constaté que les opérateurs du reconditionnement conservent tous des échantillons de réserve des MPUP reconditionnées. A l'image de l'exigence déjà en vigueur pour les fabricants de substances actives (BPF partie II chapitre 11.7), il est à présent admis que les reconditionneurs devront également suivre cette exigence. Le futur référentiel de bonnes pratiques de fabrication des excipients devra également prévoir cette obligation.

### Suivi de la stabilité

Le paragraphe 17.50 de la partie II des BPF précise que des études de stabilités doivent être réalisées lorsque le reconditionnement est effectué dans un contenant de type différent de celui du fabricant. Bien que cette référence ait été reprise le plus grand nombre de fois parmi les écarts sur le contrôle des MPUP (4 sur 28 écarts constatés lors de la campagne d'inspection), ce résultat ne constitue pas une tendance.

La vigilance des opérateurs du reconditionnement est appelée sur la nécessité d'une part de connaître avec précision les informations relatives à la stabilité des MPUP déterminées par leurs fabricants, et d'autre part de privilégier un reconditionnement dans des contenants du même type que celui d'origine. Dans toutes les situations, les dates de péremption ou de recontrôle attribuées par l'opérateur du reconditionnement doivent être scientifiquement fondées.

## VI. Conclusion

---

La campagne d'inspection et l'enquête menées auprès des établissements qui reconditionnent et distribuent des matières premières à usage pharmaceutique qui s'est déroulée sur l'année 2011 et le début de l'année 2012, a permis de faire une analyse technique et réglementaire de ce type d'activité sur le territoire national.

Le bilan des déclarations d'activités des établissements développant ce type d'activité montre qu'ils sont peu nombreux au regard du nombre total d'établissements déclarés (33 pour un total de 600) ainsi qu'au regard du nombre de fabricants toutes MPUP confondues (33 pour 385).

La conduite des inspections suivant la partie II du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire n'a pas amené à prendre de mesure de police sanitaire à l'encontre d'établissements dans le champ de cette campagne d'inspection. Le plus grand nombre d'écarts aux bonnes pratiques a été relevé dans le domaine du contrôle des matières premières reconditionnées (avant et après l'opération).

Ce travail de synthèse a permis de donner une définition consolidée de l'opération de reconditionnement. Cette définition pourra être reprise dans le document de questions / réponses sur les MPUP en ligne sur le site internet de l'ANSM. Ce travail a également permis de préciser les règles de BPF applicables sur les aspects particuliers du contrôle des MPUP, de l'homologation des fournisseurs, de la gestion des échantillons de réserve et du suivi de la stabilité. Il sera une base de travail pour proposer une doctrine d'inspection spécifique à l'activité de reconditionnement et de distribution des MPUP.

Les établissements MPUP localisés sur le territoire national, ce qui inclut ceux qui reconditionnent des MPUP, sont intégrés dans un système de planification des inspections suivant une approche basée sur les principes de la gestion du risque. L'échéance des prochaines inspections des établissements dans le champ de cette campagne d'inspection a été déterminée suivant cette approche. Dans l'attente de l'échéance, tous les signaux d'alerte qui parviennent à l'ANSM sont relevés et étudiés pour établir un plan d'action au regard du risque identifié, ce qui amène, le cas échéant, après la réévaluation du risque, à redéfinir l'échéance de la prochaine inspection.