MIS À JOUR LE 22/06/2022

Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des substances actives à usage humain et vétérinaire

Suite à la décision du 30/12/2016 du directeur général de l'ANSM modifiant le contenu des parties I et III , une version consolidée du guide des bonnes pratiques de fabrication (06/05/2019) (partie II ; à partir de la page 58) est mise à disposition.

Télécharger le guide des bonnes pratiques de fabrication (06/05/2019)

Bonnes pratiques de distribution (BPD) des substances actives à usage humain

Le texte des BPD a été publié au BOS N°2015/10bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en novembre 2015.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution (BPD) des excipients à usage pharmaceutique

Il n'existe pas de référentiel opposable dans la réglementation nationale ou européenne.
Néanmoins, le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique pour la fabrication ou la distribution des excipients à usage pharmaceutique.
Les exigences des bonnes pratiques retenues devront tenir compte de l'utilisation prévue des excipients.

Ces exigences devront être établies sur la base des échanges avec les clients pharmaceutiques utilisateurs en aval (point 5.29 de la Partie 1 des BPF, articles L.5138-3 et R.5124-49-3 du CSP, lignes directrices européennes du 19 mars 2015 [2015/C 95/02]) .

Une doctrine spécifique est mise en oeuvre pour l'inspection des excipients à usage humain en conformité avec la ligne directrice du 19 mars 2015.

Consultez la doctrine d'inspection des fabricants d'excipient

Questions / Réponses - Inspection des établissements

Pour répondre à vos questions concernant les activités relatives aux matières premières à usage pharmaceutique

Y a-t-il une fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires pour ce qui concerne les MPUP ? [MPUP - Août 2014]

Non, il n'existe pas de fréquence d'inspection prévue par les textes règlementaires.
En revanche, l'Agence procède, en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant inopinée, des établissements assurant la fabrication, l'importation et/ou la distribution de matières premières à usage pharmaceutique (R.5313-4 du CSP).

L'obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des substances actives (SA)

fabriquées et distribuées conformément aux BPF, introduite par l'article L.5138-3 du CSP, s'applique-t-elle aussi aux usages vétérinaires ? [SA - Mars 2017]

Oui. Conformément à l'article L.5138-3-1 du CSP, le premier alinéa de l'article L.5138-3 du CSP s'applique aux matières premières vétérinaires et comprend l'obligation de répondre aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent et d'être distribuées et fabriquées conformément aux BPF.
A noter que les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) de substances actives ne s'appliquent que lorsque la matière est destinée à un usage humain.

Les distributeurs de substances actives sont-ils soumis aux mêmes obligations de validation des systèmes informatisés que les fabricants ? [SA - Mars 2017]

Pour l'usage humain, la section 6.10 des BPD spécifie que les systèmes électroniques de gestion des magasins doivent être validés.
Pour l'usage vétérinaire, l'association des paragraphes 5.4 et 17.11 de la partie II des BPF implique la validation des systèmes informatisés impactant les activités critiques.

L'activité de distribution « simple » des MPUP hors reconditionnement et réétiquetage est-elle soumise à inspection ? [MPUP - Août 2014]

Les articles L.5311-1, L.5311-2 et L.5313-1 du CSP prévoient que des inspections peuvent être réalisées dans le cadre du contrôle de l'application des lois et règlements relatifs aux MPUP (par exemple) ou pour le recueil des informations nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence. Par conséquent, un établissement de distribution de MPUP peut être inspecté.

Je suis fabricant de substance active et souhaite être inspecté en vue d'obtenir un certificat BPF. Comment procéder ? [SA - Août 2014]

La responsabilité de veiller au respect des bonnes pratiques incombe aux établissements pharmaceutiques mettant en oeuvre les substances actives (L.5138-3 et L.5138-3-1 du CSP).
Néanmoins, des dispositions existent à l'article L.5138-4 du CSP et un formulaire de demande expresse d'inspection est disponible sur notre site
http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/Demande-expresse-dinspection-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique

Toutefois, veuillez noter qu'il n'est pas garanti qu'une telle demande soit honorée par l'Agence dans la mesure où elle procède, en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant inopinée, des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de matières premières à usage pharmaceutique (R.5313-4 du CSP).

Une demande expresse d'inspection reçue d'un fabricant de substances actives ne constitue pas pour l'Agence une obligation de procéder à l'inspection. Il convient également de rappeler qu'une inspection ne se substitue pas à la responsabilité du fabricant de médicaments de s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication des substances actives qu'il utilise. Le certificat de conformité aux BPF délivré à l'issue de l'inspection d'un fabricant de substances actives, le cas échéant, ne saurait constituer à lui seul la preuve que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament a assumé cette responsabilité.

Pour plus d'information, voir également le Questions/Réponses de l'EMA (European Medicines Agency) (EU GMP Part II, question 5).

Je suis fabricant d'excipients et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ? Quel en sera le coût ? [EX - Août 2014]

Une demande d'inspection doit être adressée au Directeur de l'inspection de l'Agence par courrier. Cette inspection ne sera pas facturée par l'Etat (L.5138-3, L.5138-4 et D.5138-7 du CSP).
Toutefois, veuillez noter qu'il n'est pas garanti qu'une telle demande soit honorée par l'Agence dans la mesure où elle procède, en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le

cas échéant inopinée, des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de matières premières à usage pharmaceutique (R.5313-4 du CSP).

Je suis distributeur de MPUP et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ? [MPUP - Août 2014]

Une demande d'inspection doit être adressée au directeur de l'inspection de l'Agence par courrier.
Toutefois, veuillez noter qu'il n'est pas garanti qu'une telle demande soit honorée par l'Agence dans la mesure où elle procède, en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant inopinée, des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de matières premières à usage pharmaceutique (R.5313-4 du CSP).

Où peut-on se procurer les Bonnes Pratiques relatives aux substances actives ? [SA - Août 2014]

Les BPF SA et BPD SA sont publiées au Bulletin Officiel de la Santé

Combien coûte une inspection pour des activités de fabrication de substances actives ? [SA - Août 2014]

Seules les inspections réalisées à la demande de l'industriel sont facturées de la manière suivante7 :

- En France, une somme forfaitaire de 1000 euros majorée de 300 euros par journée d'inspection entamée sera perçue par l'Etat. Ainsi une inspection de 5 jours impliquant deux inspecteurs et une inspection de 2,5 jours impliquant un seul inspecteur seront facturées respectivement 2500 et 1900 euros ;
- A l'étranger (pays tiers à l'Union européenne ou à l'Espace Economique Européen), une somme forfaitaire de 1000 euros majorée de 3000 euros par journée d'inspection entamée dans la limite de 10 000 euros, sera perçue par l'Etat.

Je suis fabricant de MPUP et la réglementation du pays où j'exporte ces matières requiert que je fournisse préalablement un Certificat de libre vente. L'Agence est-elle en mesure de me fournir ce document ? [MPUP - Août 2014]

A l'exception des stupéfiants et psychotropes (R.5132-78 et R.5132-92 du CSP), la règlementation en vigueur en France ne prévoit pas d'autorisation préalable à l'exportation des matières premières à usage pharmaceutique.

Par conséquent, l'Agence ne délivre pas de certificat de libre vente pour les MPUP. Afin de justifier de votre enregistrement auprès de l'Agence pour vos activités MPUP, votre établissement peut produire aux autorités des pays vers lesquels sont exportées ces matières une copie certifiée conforme du relevé de situation émis par nos services suite à votre demande d'autorisation / déclaration d'activité.

Comment vérifier la validité d'un certificat de conformité aux BPF émis par l'Agence ? [SA - Août 2014]

Des informations relatives aux certificats de conformité aux BPF émis par l'Agence sont disponibles sur la base publique EudraGMDP.

Puis-je obtenir la réédition du certificat de conformité aux BPF dont mon établissement est titulaire ? [SA - Août 2014]

L'Agence ne délivre pas de duplicata et ne procède pas à la certification conforme des certificats de conformité aux BPF qu'elle émet. Néanmoins, vous pouvez vous rapprocher des autres services administratifs ou municipaux habilités à cet effet.
Dans le cas d'un changement administratif (par exemple un changement de raison sociale), une demande de mise à jour du certificat de conformité aux BPF peut être adressée par courrier.

Questions / Réponses - Compléments d’information sur les exigences de la règlementation [contrôles]

Pour répondre à vos questions sur les contrôles en laboratoire relatifs aux matières premières à usage pharmaceutique

L’article R.5124-47 du CSP prévoit la possibilité pour les fabricants de médicaments de soustraiter 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 soustraitance, 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.

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.

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).

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 ambigüité 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).

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.

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]

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.

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.

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.

Comment doivent-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]

Questions / Réponses - Compléments d'information sur les exigences de la réglementation [agents - courtiers - négociants - distributeurs - reconditionneurs - étiqueteurs]

Vous êtes agent, courtier, négociant, distributeur, reconditionneur ou étiqueteur, nous répondons à vos questions ici sur la réglementation relative aux matières premières à usage pharmaceutique

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 dessicants par exemple).

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 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[1].

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).

[1] http://ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/

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 chaine 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).

Contact :

ANSM
DI - INSMP (234)
143/147 bd Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex
insmp@ansm.sante.fr