

Questions/Réponses

Inspection des établissements - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

1. Y a-t-il une fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires pour ce qui concerne les MPUP ?
2. L'obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées conformément aux BPF, introduite par l'article L.5138-3 du CSP, s'applique-t-elle aussi aux usages vétérinaires ?
3. Les distributeurs de substances actives sont-ils soumis aux mêmes obligations de validation des systèmes informatisés que les fabricants ?
4. L'activité de distribution « simple » des MPUP hors reconditionnement et réétiquetage est-elle soumise à inspection ?
5. Je suis fabricant de substance active et souhaite être inspecté en vue d'obtenir un certificat BPF. Comment procéder ?
6. Je suis fabricant d'excipients et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ? Quel en sera le coût ?
7. Je suis distributeur de MPUP et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?
8. Où peut-on se procurer les BPF relatives aux substances actives ?
9. Combien coûte une inspection pour des activités de fabrication de substances actives ?
10. 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 ?
11. Comment vérifier la validité d'un certificat de conformité aux BPF émis par l'Agence ?
12. Puis-je obtenir la réédition du certificat de conformité aux BPF dont mon établissement est titulaire ?

1. Y a-t-il une fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires pour ce qui concerne les MPUP ?

Non, il n'existe pas de fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires. 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 pharmaceutique¹.

2. L'obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées conformément aux BPF, introduite par l'article L.5138-3 du CSP, s'applique-t-elle aussi aux usages vétérinaires ?

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.

3. Les distributeurs de substances actives sont-ils soumis aux mêmes obligations de validation des systèmes informatisés que les fabricants ?

La section 5.4 des BPF s'applique aussi aux opérations de distribution de substances actives. La validation des systèmes informatisés doit couvrir au minimum les activités critiques de l'établissement pour son activité. Plus largement, le chapitre 17.11 de la Partie II des BPF européennes prévoit que les opérateurs autres que les fabricants se conforment à ces Bonnes Pratiques.

4. L'activité de distribution « simple » des MPUP hors reconditionnement et réétiquetage est-elle soumise à inspection ?

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.

¹ R.5313-4 du CSP

5. Je suis fabricant de substance active et souhaite être inspecté en vue d'obtenir un certificat BPF. Comment procéder ?

La responsabilité de veiller au respect des bonnes pratiques incombe aux établissements pharmaceutiques mettant en œuvre les substances actives². Néanmoins, des dispositions existent à l'article L.5138-4 du CSP et un formulaire de demande expresse d'inspection est téléchargeable sur le site de l'Agence à l'adresse ci-dessous :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/Demande-expresse-d-inspection-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique/\(offset\)/1#paragraphe_37502](http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/Demande-expresse-d-inspection-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique/(offset)/1#paragraphe_37502)

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 pharmaceutique³.

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 les Questions/Réponses de l'EMA (European Medicines Agency) au lien ci-dessous (EU GMP Part II, question 5) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca

6. Je suis fabricant d'excipients et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ? Quel en sera le coût ?

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'Etat⁴. 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 pharmaceutique⁵.

7. Je suis distributeur de MPUP et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?

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 pharmaceutique⁶.

² L.5138-3 et L.5138-3-1 du CSP

³ R.5313-4 du CSP

⁴ L.5138-3, L.5138-4 et D.5138-7 du CSP

⁵ R.5313-4 du CSP

⁶ R.5313-4 du CSP

8. Où peut-on se procurer les BPF relatives aux substances actives ?

Les BPF SA sont publiées au Bulletin Officiel de la Santé au lien ci-après :
<http://www.legifrance.gouv.fr/Droit-francais/Bulletins-officiels>

9. Combien coûte une inspection pour des activités de fabrication de substances actives ?

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.

10. 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 ?

A l'exception des stupéfiants et psychotropes⁸, la réglementation 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.

11. Comment vérifier la validité d'un certificat de conformité aux BPF émis par l'Agence ?

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

<http://eudragmp.ema.europa.eu/>

12. Puis-je obtenir la réédition du certificat de conformité aux BPF dont mon établissement est titulaire ?

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.

⁷ D.5138-7 du CSP

⁸ R.5132-78 et R.5132-92 du CSP