

Sous-traitance des contrôles / Pharmacopée - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

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 ?
2. La possibilité de sous-traitance des contrôles 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 ?
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 ?
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 ?
5. La sous-traitance des contrôles est-elle applicable si le fabricant de MPUP n'est pas localisé en France ?
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 ?

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 ?

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 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 ?

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 ?

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?

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 aux exigences de la section 11.4 de la partie II des BPF et non ambigus quant à la qualité revendiquée, il n'y a pas de motif à 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 ?

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 ?

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.