



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Bonnes pratiques de fabrication des excipients Constats d'inspection

GT4 du 15 mars 2024

Agence d'évaluation, d'expertise et de décision dans
le domaine de la régulation sanitaire des produits de
santé

Bonnes pratiques de fabrication des excipients : rappels réglementaires

- ◆ **Article L.5138-3 du CSP** : « ... Ces mêmes établissements [établissements pharmaceutiques] utilisent des excipients appropriés pour lesquels ils déterminent, sur la base d'une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission européenne, les bonnes pratiques de fabrication adéquates. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité pertinents, de la source et de l'utilisation prévue de ces excipients, ainsi que de précédents cas de défaut de qualité »
- ◆ **Article R.5124-49-3** « Les fabricants de médicaments doivent être en mesure de documenter les mesures qu'ils ont prises pour s'assurer du respect, par leur fournisseur d'excipients, des bonnes pratiques dans les conditions prévues à l'article L. 5138-3 ».

Bonnes pratiques de fabrication des excipients

- ◆ **Renforcement des responsabilités des établissements pharmaceutiques : Lignes directrices du 19 mars 2015** relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain

Pratiques en inspection des fabricants d'excipients

- ◆ **Doctrine d'inspection des fabricants excipient disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-mpup>**

- ◆ **Pratiques en inspection des fabricants d'excipients :**

Sélection de cahiers des charges établis par des établissements pharmaceutiques utilisateurs de ces excipients (usage humain) afin de connaître le référentiel de bonnes pratiques de fabrication approprié, comme stipulé à l'article L.5138-3 du CSP

Exemples types de constats

◆ Premier exemple : Inspection d'un fabricant d'excipient

- ❖ Sur une seule inspection, sur 17 cahiers des charges consultés seuls 4 spécifiaient le référentiel de bonnes pratiques de fabrication sélectionné ;
- ❖ Rappel fait aux 12 donneurs d'ordre concernés par ces 13 cahiers des charges de leurs obligations ;
- ❖ Dans la très grande majorité des cas après étude de la réponse il y avait bien eu une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission européenne du 19 mars 2015 mais le référentiel retenu n'avait pas été contractualisé avec le sous-traitant fabricant d'excipient.

◆ Deuxième exemple : inspection d'un établissement pharmaceutique

- ❖ Cahier des charges établi avec un fabricant d'excipient situé en pays tiers, pour une matière classée « haut risque » sur la base d'une évaluation formalisée du risque, établi antérieurement à la mise en application des lignes directrices de la Commission européenne du 19 mars 2015 ;
- ❖ Absence de mise à jour : les bonnes pratiques de fabrication devant être appliquées par le fabricant d'excipient n'étaient pas fixées.

Rappel de la nécessité de mentionner le référentiel de bonnes pratiques de fabrication dans le cahier des charges établi avec le fournisseur/ fabricant