

**Position de l'Anses-ANMV sur :  
L'allègement et la sous-traitance d'échantillonnage et de contrôle  
des articles de conditionnement et des matières premières**

(Ce document de position remplace celui de janvier 2011)

**1) Références :**

- Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (BPF) – Chapitre 5 production items 5.27 à 5.40, chapitre 7 activités externalisées et ligne directrice particulière (LDP) VIII sur l'échantillonnage des matières premières (MP) et des articles de conditionnement (AC)
- Bonnes pratiques de Fabrication, exigences pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (CSP L.5138-3, annexe de la décision du Directeur Général de l'AFSSAPS du 4 décembre 2013) ; partie II du guide européen des BPF des médicaments à usage humain et vétérinaire – ICH Q7a de la Conférence Internationale d'Harmonisation.
- article R.5142-43 du code de la santé publique (CSP) modifié :  
*« 3° Les fabricants de médicaments vétérinaires mentionnés au 1° de l'article R. 5142-1 peuvent sous-traiter au fabricant d'une matière première à usage pharmaceutique entrant dans la composition de leurs médicaments tout ou partie des contrôles de cette matière première tels que prévus par le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement, à l'exception de son identification, dans un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues à l'article L. 5142-3, leurs obligations respectives et précise les conditions de transport et de stockage intermédiaire de ces matières premières ; »*

**2) Echantillonnage des matières premières (MP) et des articles de conditionnement (AC) en vue des contrôles à réception chez le fabricant :**

**2.1) Allègements d'échantillonnage :**

L'allègement des prélèvements (pour les matières premières ou les articles de conditionnement) est prévu par la LDP VIII du guide de BPF des médicaments vétérinaires et 5.35 de la modification 2015-T2 des BPF.

Les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un allègement sont les suivantes :

- Le fournisseur est le fabricant ou si cela n'est pas le cas, l'accès au fabricant est possible.
- Un contrôle documentaire est effectué à réception du lot de MP ou d'AC.
- Un dossier de validation est établi avec le fournisseur (cahier des charges, récipients plombés par système d'inviolabilité ou système équivalent).
- Les données historiques obtenues sur le fournisseur et la matière première (ou l'article de conditionnement) montrent une qualité constante.
- Des audits réguliers sont conduits chez le fournisseur (et/ou fabricant) portant sur le système d'assurance de la qualité mis en place et le respect le cas échéant des BPF applicables aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Un dossier est constitué par l'industriel apportant la preuve du respect de ces conditions et est tenu à la disposition des inspecteurs.

**2.2) Sous-traitance de l'échantillonnage :**

Lorsque cela est justifié, il est admis que l'échantillonnage des articles de conditionnement ou des matières premières puisse être sous-traité au fabricant dans des conditions qui offrent toutes les garanties concernant la représentativité du lot de matière première ou d'article de conditionnement concerné.

Le dossier contenant le contrat / cahier des charges et les résultats d'audits est tenu à la disposition des inspecteurs.

### **3) Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement :**

#### **3.1 - Décision initiale**

Le fabricant peut, sous-conditions, utiliser tout ou partie des résultats des contrôles du fabricant de substances actives toutefois le test d'identification reste de rigueur (5.35-LDP VIII) :

- le fournisseur est le fabricant ou si cela n'est pas le cas, l'accès au fabricant est possible.
- un contrat écrit, type cahier des charges, a été établi entre l'établissement pharmaceutique vétérinaire et le fournisseur de matières premières ou des articles de conditionnements.
- un dossier de validation est constitué pour la justification de la sous-traitance de ces contrôles. Il est documenté et comporte au moins:
  - la description de la logistique d'approvisionnement et des conditions de transport garantissant la qualité du produit par rapport aux spécifications convenues,
  - les données historiques concernant les résultats des contrôles de la MP ou de l'AC et une analyse critique de ces résultats. Le pré-requis est que les résultats soient favorables.
  - un rapport montrant que les méthodes d'analyses du sous-traitant sont validées et que 3 contrôles, effectués en parallèle avec le fabricant, se sont avérés conformes aux spécifications.
  - les éléments prouvant que l'échantillon sur lequel les contrôles sont réalisés par le fournisseur est représentatif du lot de matière première (ou article de conditionnement) adressé au donneur d'ordre.
  - la stratégie d'audit du donneur d'ordre organisant la planification, selon analyse de risque, et selon les objectifs recherchés. L'audit visant à évaluer les possibilités de délégations comprend au moins les points suivants :
    - intention de l'allègement dans l'objectif de l'audit,
    - attestation de conformité BPF<sup>MPUP</sup> de l'installation,
    - attestation du respect pour la substance active expressément désignée:
      - spécifications de fabrication et validation des procédés,
      - spécifications échantillonnage et de contrôles définis dans les spécifications,
      - l'absence de risque de contamination croisée pour la substance active considérée.
    - évaluation de tout changement éventuel/ procédé de fabrication,
    - certificat analyse émis par la personne qualifiée désignée attestant de la conformité de chaque lot,
    - conclusion sans réserve.
- la décision de sous-traitance est documentée et fait l'objet d'une communication interne.
- le dossier de validation et les résultats des audits sont tenus à la disposition des inspecteurs

#### **3.2 - Maintien et remise en cause de l'allègement ou de la délégation :**

##### **Maintien**

- A chaque livraison, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients sont contrôlées, ainsi que toute fermeture inviolable (5.30)
- Des audits réguliers sont conduits pour vérifier le respect des conditions du cahier des charges et du dossier de validation.
- Les résultats des contrôles complets réalisés selon les spécifications, effectués par le donneur d'ordre selon une fréquence déterminée d'au moins une fois par an<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> *il ne semble pas rationnel de mettre en place un dossier de validation pour des matières premières ou articles de conditionnement qui ne seraient pas commandés plusieurs fois par an.*

**Remise en cause dès:**

- Modification du processus de fabrication,
- Résultat de contrôles périodiques discordants,
- Livraisons non-conformes et constats d'emballage défectueux

*L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières n'est pas renouvelée tant que des mesures correctives efficaces n'ont pas été mises en œuvre.*

**4) Cas particuliers :**

**4.1) Cas des matières premières stériles sensibles (à la lumière par exemple) ou hautement sensibilisantes pour le personnel :**

Dans tous les cas où l'ouverture des contenants de matières premières présente un risque certain pour la qualité de la matière ou pour les opérateurs, l'échantillonnage du lot de matière première peut être réduit dans les conditions définies au point 2.1 ou bien sous-traité au fabricant dans les conditions définies au point 2.2 et 3.1

**4.2) Cas des milieux de culture complexes :**

Il est admis que les tests d'identification pour ces milieux ne sont pas mis en œuvre lorsqu'il n'existe pas de test pertinent réalisable et validé à la disposition du fabricant de médicaments.