

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 septembre 2015

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à la mise à jour des bonnes pratiques de fabrication (BPF) telles que mentionnées  
aux articles L. 5121-5 et L. 5138-3 du code de la santé publique**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 13 juillet 2015 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à un projet de décision portant sur la mise à jour des bonnes pratiques de fabrication (BPF) telles que mentionnées aux articles L. 5121-5 et L. 5138-3 du code de la santé publique.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La proposition de décision, objet de la saisine concerne les bonnes pratiques de fabrication (BPF) opposables aux fabricants de médicaments à usage humain et aux fabricants de matières premières à usage pharmaceutique.

Cette proposition de décision assure la transposition de lignes directrices européennes qui sont largement communes aux médicaments à usage humain et aux médicaments vétérinaires.

Cette proposition de décision nous est soumise pour avis en application de l'article L. 5138-3 du CSP qui prévoit que les bonnes pratiques de fabrication et de distribution des matières premières à usage pharmaceutique soient prises par décision du directeur général de l'ANSM après avis du directeur général de l'Anses.

Les parties modifiées pour être introduites en droit national, sont susceptibles de concerner les médicaments vétérinaires et pour les modifications apportées à la partie I des BPF doivent faire

l'objet d'une transposition identique dans la décision du directeur général de l'Anses relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département inspection et surveillance du marché et la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire.

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV**

L'architecture de la décision relative aux BPF des médicaments à usage humain est inchangée. Les changements proposés concernent les chapitres 3, 5, 6 et 8 des BPF et révisent l'annexe de la décision relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (JO 7 janvier 2014) publiée le 21 mars 2014 ainsi que la décision du 25 février 2014 (JO 7 mars 2014) qui complétait la précédente et introduisait la partie II relative à la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain.

Cette proposition modifie :

- Le chapitre 3 des bonnes pratiques « Locaux » au niveau de l'item 3.6 en introduisant le principe d'une analyse de risque et de la notion de locaux dédiés en fonction d'une évaluation toxicologique ;
- Le chapitre 5 « Production » en introduisant :
  - dans la section 5-17 à 5-21 la gestion du risque et l'outil toxicologique permettant d'évaluer le degré acceptable de contamination croisée par rapport à la nécessité de locaux dédiés au regard des productions réalisées. Ces dispositions sont applicables au 1er juin 2015 pour tout médicament nouvellement introduit et au 1er juin 2016 pour les médicaments déjà produits au 31 mai 2015 ;
  - dans le sous chapitre « matières premières » :
    - de nouvelles notions relatives à la qualification des fournisseurs, au regard de leur capacité à produire les substances actives dans le respect des BPF ;
    - la possibilité d'utilisation, sous-conditions décrites, des résultats de contrôle du fabricant de matière première ;
    - la possibilité de réaliser la sous-traitance de ces contrôles par les fournisseurs avec la liste des exigences encadrant cette sous-traitance ;
    - enfin une partie relative aux excipients ;
  - un nouveau sous-chapitre « Pénurie de produit due à des contraintes de fabrication » imposant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de notifier à l'autorité compétente toute contrainte de fabrication pouvant résulter d'une restriction anormale d'approvisionnement ;
- Le chapitre 6 « Contrôle de la qualité » apportant de nouvelles précisions relatives à la maîtrise des contaminations croisées et créant un nouveau paragraphe « Transfert technique des méthodes d'analyse » apportant des précisions techniques à cet effet ;
- Le chapitre 8 en changeant son intitulé en « Réclamations, défauts qualité et rappels de produits » mettant en œuvre les principes de la gestion des risque qualité lors de l'examen

des réclamations ou des défauts qualité et lors de la prise de décision de réduction des risques, notamment de rappel de produits. L'examen du défaut qualité ou de la réclamation permet d'en déterminer les causes afin de mettre en œuvre des mesures correctives et/ou préventives adaptées à leur résolution efficace. Ce chapitre vise également à clarifier les attentes et responsabilités respectives entre titulaire, fabricant et autorités compétentes lors de déclaration/signalement de défaut qualité.

Les dispositions introduites par cette décision ont fait l'objet d'un travail d'élaboration par le groupe inspection de l'EMA qui comporte des représentants des deux autorités compétentes françaises en matière de médicament.

Ces modifications reprennent les principes définis au niveau communautaire tant dans le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires que dans les lignes directrices publiées à l'issue d'un travail de concertation au niveau de l'EMA auquel les experts de l'Anses et de l'ANSM ont participé.

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis favorable à ces propositions de décision.

Marc Mortureux

**MOTS-CLES**

*Médicament vétérinaire- substances actives- matières premières à usage pharmaceutique- bonnes pratiques de fabrication des substances actives- bonnes pratiques de distribution des substances actives.*