

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIÈRE XXI : IMPORTATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES¹

1. Champ d'application

La présente annexe résume les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables au titulaire d'une autorisation d'importation et/ou de fabrication lors de l'importation de médicaments (vétérinaires ou expérimentaux) fabriqués en dehors de l'UE/EEE (ci-après UE). Les indications figurant dans les principaux chapitres et autres annexes du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (ci-après le « Guide des BPF ») s'appliquent également, le cas échéant, aux autres activités BPF réalisées et doivent être consultées pour obtenir des indications supplémentaires. Les médicaments qui sont introduits dans l'UE en vue uniquement de leur exportation et qui ne sont pas transformés sous quelque forme que ce soit ni libérés pour le marché de l'UE ne sont pas couverts par la présente annexe.

2. Principes

2.1 Aux fins de la présente annexe, le terme « importation » désigne l'action consistant à introduire physiquement un médicament au sein du territoire de l'UE; les opérations fiscales ne font pas partie de la présente annexe. La certification ou la confirmation par la personne qualifiée (PQ), d'un lot de médicament n'a lieu qu'après l'importation physique et le dédouanement sur le territoire douanier d'un État de l'UE. Les produits vrac et les produits intermédiaires importés peuvent subir d'autres opérations de fabrication conformément à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique avant la certification ou la confirmation par la PQ, selon le cas. Les sites considérés comme ayant des responsabilités spécifiques en matière d'importation à l'égard d'un médicament, d'un produit vrac ou d'un produit intermédiaire sont :

- a) Les sites d'importation physique ;
- b) Les sites de certification par la PQ pour les médicaments importés ou de confirmation par la PQ pour les produits vrac ou intermédiaires faisant l'objet d'une transformation ultérieure, selon le cas. Les responsabilités en matière d'importation susmentionnées incombent aux établissements autorisés en tant que fabricant ayant des activités d'importation.

2.2 Toutes les étapes de fabrication de médicaments importés effectuées dans des pays tiers doivent être réalisées conformément aux BPF ou à des normes au moins équivalentes aux BPF et conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'autorisation d'essai clinique (AEC) et au cahier des charges établi, le cas échéant.

2.3 Pour les produits autorisés dans l'UE, la responsabilité globale de la mise sur le marché des médicaments incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2.4 La PQ qui certifie le lot doit s'assurer que tous les médicaments vétérinaires ou les médicaments expérimentaux, importés dans l'UE en provenance de pays tiers, ont été fabriqués conformément aux BPF ou à des normes au moins équivalentes aux BPF, et pour les produits

¹ Annex 21 : Importation of medicinal products (C(2022) 843 final), EudraLex Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines – European Commission.

bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, testés lors de l'importation dans l'UE, sauf dispositions appropriées en place entre l'Union européenne et le pays tiers (par exemple, accord de reconnaissance mutuelle (ARM) ou accord sur l'évaluation de la conformité et de l'acceptation des produits industriels (AECA). Pour plus d'informations, voir également l'annexe 16 du guide des BPF.

2.5 Les analyses effectuées dans un État de l'UE doivent couvrir tous les essais prévus pour démontrer que le médicament satisfait aux spécifications énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché.

2.6 Des accords écrits doivent être en place entre le ou les site(s) réalisant les activités de fabrication, d'importation et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le promoteur, le cas échéant, conformément au chapitre 7 du guide des BPF.

3 Système de qualité pharmaceutique

3.1 Le ou les site(s) réalisant des activités d'importation doivent disposer d'un système qualité pharmaceutique suffisamment détaillé conformément au chapitre 1 du guide des BPF et reflétant l'étendue des activités réalisées.

3.2 Les revues qualité produits doivent être effectuées par le site responsable de la certification des produits importés, y compris les produits importés en vue d'une transformation ultérieure avant exportation, à l'exception des médicaments expérimentaux.

O En ce qui concerne la compilation des revues qualité produits (RQP), comme indiqué au chapitre 1 du guide des BPF, des accords écrits doivent être en place pour définir, selon le cas, les responsabilités respectives du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du ou des importateur(s), du site responsable de la certification et des fabricants en pays tiers.

O Outre les exigences relatives à la RQP décrites au chapitre 1 du Guide des BPF, lorsque l'échantillonnage du produit importé est effectué dans un pays tiers conformément à l'annexe 16 du Guide des BPF, la RQP doit inclure une évaluation des éléments permettant de continuer à confier cette pratique d'échantillonnage. Les RQP doivent également inclure une revue des déviations relatives au transport jusqu'au lieu de certification des lots. Les exigences spécifiques relatives à l'échantillonnage et au transport des produits importés sont décrites plus en détail dans l'annexe 16 du guide des BPF.

O Dans le cadre de cette revue, les résultats analytiques des essais réalisés à l'importation doivent être comparés à ceux du certificat d'analyse généré par le fabricant du pays tiers. Tout écart ou hors tendance doit être enregistré et investigué.

4 Locaux et équipements

4.1 Le ou les site(s) participant aux activités d'importation doivent disposer de locaux et d'équipements adaptés pour s'assurer que les activités respectives sont réalisées conformément aux BPF.

4.2 Les médicaments importés doivent être stockés en quarantaine après leur réception, jusqu'à leur libération en vue d'un traitement ultérieur ou leur certification ou confirmation par la PQ, conformément à l'annexe 16 du guide des BPF. Des zones distinctes doivent être réservées pour les produits en quarantaine. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

5 Documentation

5.1 Le dossier de lot complet doit être mis à la disposition de la PQ en vue de la certification ou de la confirmation du lot, le cas échéant. Les autres sites autorisés et impliqués dans le processus d'importation doivent avoir accès à la documentation nécessaire conformément aux activités pour lesquelles le site est responsable tels que prévus par les accords écrits entre les parties impliquées dans le processus d'importation.

5.1.1 Le site responsable de la certification ou de la confirmation du lot doit avoir accès aux documents qui permettent la certification du lot tels que définis dans l'annexe 16 du guide des BPF. La fréquence à laquelle le dossier de lot complet est examiné sur le site en charge de la certification ou de la confirmation du médicament doit être justifiée sur la base d'une évaluation des risques et définie dans le système qualité pharmaceutique. Des preuves documentaires doivent être disponibles pour démontrer que la PQ a certifié ou confirmé le lot conformément à l'autorisation de mise sur le marché ou de l'essai clinique et à toute autre restriction réglementaire pouvant s'appliquer (par exemple, lorsqu'un certificat BPF de l'UE limite les activités à des unités/bâtiments de fabrication spécifiques sur le site de fabrication du pays tiers).

5.1.2 La documentation sur le site d'importation physique doit comprendre, au minimum, les détails du transport et de la réception du médicament (voir également l'annexe 16 du guide des BPF).

5.1.3 Les documents de commande et de livraison afférents doivent être disponibles pour inspection sur le site en charge de la certification ou de la confirmation et indiquer clairement :

- Le site d'où le médicament a été expédié (l'origine du médicament).
- Le site d'importation physique.
- Les détails d'expédition (y compris l'itinéraire de transport et les enregistrements de température) et les documents douaniers, tels que les documents de colisage et les documents de fret ou la déclaration d'importation en douane selon le cas.

5.2 La documentation doit être conservée conformément aux exigences du chapitre 4 du guide des BPF. Le site responsable de la certification doit veiller à ce que le site de fabrication du pays tiers dispose d'une politique d'archivage au moins équivalente aux exigences des BPF.

5.3 Le dossier de lot, y compris les certificats d'analyse, fournis par le site de fabrication du pays tiers doivent être présentés dans un format compris par l'importateur. Il peut être nécessaire de fournir des documents dans plus d'une langue pour faciliter la compréhension.

5.4 Le site qui effectue la certification doit justifier la qualification du fabricant du pays tiers. Il doit contrôler régulièrement ses performances par des audits périodiques sur place, afin de s'assurer que les médicaments importés sont fabriqués conformément aux BPF ou à des exigences au moins équivalentes aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou de l'essai clinique. Ces audits sont soit réalisés par le site effectuant la certification, soit par une tierce partie pour son compte conformément à l'annexe 16 du guide des BPF.

5.5 Lorsque les lots ont été subdivisés et qu'ils ont été importés séparément, des enregistrements confirmant la réconciliation des quantités doivent être disponibles sur le site responsable de la certification. Toute anomalie doit faire l'objet d'une enquête sous la responsabilité de la PQ.

6 Opérations

6.1 Le site responsable de la certification doit s'assurer qu'un programme de suivi de la stabilité est en place, comme l'exige le chapitre 6 du guide des BPF. Le programme de suivi de la stabilité peut être sous-traité à un site d'un pays tiers en tant qu'activité externalisée, à condition que la PQ dispose de toutes les informations nécessaires pour s'assurer du maintien de la qualité des médicaments. Les détails du programme de suivi de la stabilité, tels que les protocoles, les résultats et les rapports, doivent être disponibles aux fins d'inspection sur le site responsable de la certification.

6.2 La PQ certifiant le lot doit s'assurer, le cas échéant, que les dispositifs de sécurité prévus ont été mis en place sur le conditionnement extérieur du médicament.

6.3 La PQ certifiant le lot doit également s'assurer que les échantillons de référence et les échantillons modèles ont été prélevés conformément aux exigences de la ligne directrice 19 du guide des BPF.

7 Réclamations, défauts de qualité et rappels de médicaments

7.1 Des dispositions suffisantes doivent être mises en place entre le ou le(s) site(s) effectuant les activités d'importation, le fabricant du pays tiers et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le promoteur pour traiter les réclamations, les défauts qualité et les rappels de lots, comme l'exige le chapitre 8 du guide des BPF. Celles-ci doivent être décrites dans des contrats écrits.