

Importation de médicaments

1. Champ d'application

La présente annexe résume les exigences de BPF applicables à un titulaire d'une autorisation de fabrication et d'importation (MIA), lorsqu'il importe des médicaments (humains, expérimentaux et vétérinaires) en provenance de l'extérieur de l'UE/EEE. Les lignes directrices contenues dans les chapitres principaux et les autres annexes du Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments ("le guide BPF de l'UE") s'appliquent également, le cas échéant, pour d'autres activités BPF réalisées et doivent être consultées pour une guidance supplémentaire. Les médicaments qui entrent dans l'UE/EEE dans l'intention d'être exportés et qui ne sont pas transformés sous quelque forme que ce soit ni mis sur le marché de l'UE/EEE, ne sont pas couverts par la présente annexe.

2. Principes

2.1. Aux fins de la présente annexe, le terme "importation" désigne l'action d'importer physiquement un médicament, depuis l'extérieur du territoire de l'EEE/UE ; les transactions fiscales ne font pas partie de cette annexe. La certification par une personne qualifiée (QP) ou la confirmation, selon le cas, d'un lot d'un médicament n'a lieu qu'après l'importation physique et le dédouanement sur le territoire douanier d'un État de l'UE/EEE. Les produits en vrac et les produits intermédiaires importés peuvent subir des opérations de fabrication supplémentaires conformément à l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique avant la certification ou la confirmation de la QP, selon le cas. Les sites qui sont considérés comme ayant des responsabilités spécifiques en matière d'importation pour un médicament, un produit en vrac ou un produit sont les suivants :

- a) le site d'importation physique.
- b) le site où la certification du QP a lieu pour les médicaments importés ou la confirmation pour les produits en vrac ou intermédiaires faisant l'objet d'un traitement ultérieur a lieu, selon le cas.

Les responsabilités d'importation susmentionnées doivent être assumées par des entités autorisées de manière appropriée dans le cadre d'un MIA.

- 2.2. Toutes les étapes de la fabrication des médicaments importés qui sont effectuées dans des pays tiers doivent être réalisées conformément au Guide des BPF de l'UE ou à des normes équivalentes et conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'autorisation d'essai clinique (CTA) et l'accord de qualité pertinent, selon le cas.
- 2.3. Pour les produits autorisés dans l'UE/EEE, la responsabilité globale de la mise sur le marché des médicaments sur le marché incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH¹).
- 2.4. La personne qualifiée qui certifie le lot doit s'assurer que tous les médicaments à usage humain ou vétérinaire ou les médicaments expérimentaux qui sont importés dans l'Union en provenance d'un pays tiers ont été fabriqués conformément au guide des BPF de l'UE ou à des normes équivalentes reconnues et, pour les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, testés lors de leur importation dans l'Union, à moins que des dispositions appropriées n'aient été prises entre l'Union et le pays tiers (par ex. un accord de reconnaissance mutuelle (MRA/ARM²) ou l'accord sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels, (ACAA³). Voir également l'annexe 16 des BPF de l'UE. et l'annexe 13, les lignes directrices détaillées sur les BPF pour les médicaments expérimentaux (IMP) pour de plus amples informations.
- 2.5. Les tests réalisés dans un État de l'UE/EEE doivent couvrir tous les tests nécessaires pour démontrer que le médicament répond aux spécifications énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché.
- 2.6. Des accords écrits doivent être mis en place entre le(s) site(s) effectuant des activités de fabrication, d'importation et le MAH ou le promoteur. selon le cas, conformément au chapitre 7 du Guide des BPF de l'UE.

3. Système de qualité pharmaceutique

- 3.1. Le ou les sites menant des activités d'importation doivent disposer d'un système de qualité pharmaceutique suffisamment détaillé, conforme au chapitre 1 du guide des BPF de l'UE et reflétant l'étendue des activités menées.
- 3.2. Les revues de qualité des produits (PQR⁴) doivent être effectués par le site responsable de la certification du QP pour les produits importés. y compris les produits importés pour un traitement ultérieur avant l'exportation, à l'exception des médicaments expérimentaux.

¹ MAH: Market authorisation holder : titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

² MRA: Mutual Recognition Agreement: accord de reconnaissance mutuelle

³ ACAA: Agreement on conformity assessment and acceptance of industrial products: l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels

⁴ PQR: Product Quality Review: revues de qualité des produits

- Des accords écrits doivent être mis en place pour définir les responsabilités respectives du titulaire de l'AMM (MAH), du ou des importateurs, du site responsable de la certification de la personne qualifiée et des fabricants de pays tiers. Le cas échéant, en ce qui concerne la compilation des revues de la qualité du produit (PQR) , comme indiqué au chapitre 1 du Guide des BPF de l'UE.
- Outre les exigences relatives aux PQR's décrites au chapitre 1 du Guide des BPF de l'UE, lorsque l'échantillonnage du produit importé est effectué dans un pays tiers conformément à l'annexe 16 du Guide des BPF de l'UE, le PQR doit comprendre une évaluation des raisons pour lesquelles on continue à se fier à cette pratique d'échantillonnage. Les PQR doivent également inclure un examen des déviations relatives au transport jusqu'au point de certification du lot. Les exigences spécifiques pour l'échantillonnage et le transport des produits importés sont détaillées dans l'annexe 16 du Guide des BPF de l'UE.
- Dans le cadre de cet examen, les résultats analytiques des tests à l'importation doivent être comparés à ceux du certificat d'analyse produit par le fabricant du pays tiers. Toutes les déviations ou les résultats hors tendance doivent être documentés et investigués.

4. Locaux et équipements

- 4.1. Le(s) site(s) impliqué(s) dans les activités d'importation doit(vent) disposer de locaux et d'équipements adéquats pour garantir que les activités respectives sont réalisées conformément au Guide des BPF de l'UE.
- 4.2. Les médicaments importés doivent être stockés en quarantaine après réception, jusqu'à leur libération pour un traitement ultérieur ou après certification ou confirmation ~~de~~ par la personne qualifiée, selon le cas, conformément à l'annexe 16 du guide des BPF de l'UE. Des zones séparées doivent exister pour les produits en quarantaine. Tout système remplaçant la quarantaine physique doit garantir un niveau de sécurité équivalent.

5. Documentation

- 5.1. La documentation complète du lot doit être mise à la disposition du détenteur du MIA responsable de la certification ou de la confirmation du lot, selon le cas, au moment de la certification ou de la confirmation du lot. Les autres détenteurs de MIA impliqués dans le processus d'importation doivent avoir accès à la documentation du lot , selon les besoins ,conformément aux activités dont le site est responsable, et comme le reflètent 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, selon le cas, doit avoir accès aux documents qui soutiennent la certification des lots, comme défini à l'annexe 16 du Guide des BPF de l'UE. La fréquence à laquelle la documentation complète du lot est examinée sur le site responsable de la certification ou de la confirmation de la personne qualifiée, selon le cas, pour le produit, doit être justifiée sur la base d'une évaluation des risques et définie dans le système de qualité pharmaceutique. Des preuves documentaires doivent être disponibles pour démontrer que la personne qualifiée a certifié ou confirmé le lot conformément à l'AMM ou à l'autorisation d'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 de fabrication/bâtiments spécifiques sur le site de fabrication du pays tiers).
- 5.1.2. La documentation sur le site d'importation physique doit inclure, au minimum, les détails du transport et de la réception du produit (voir également l'annexe 16 du Guide des BPF de l'UE).
- 5.1.3. Les documents de commande et de livraison pertinents doivent être disponibles pour inspection sur le site responsable de la certification ou de la confirmation de la QP, selon le cas, et indiquer clairement :
- o Le site à partir duquel le produit a été expédié (l'origine du produit).
 - o Le site d'importation physique.
 - o Les détails de l'expédition (y compris l'itinéraire de transport et les enregistrements de contrôle de la température) et les documents douaniers, tels que la liste de colisage, les documents de fret ou la déclaration douanière d'importation, le cas échéant.
- 5.2. La documentation doit être conservée conformément aux exigences du chapitre 4 du Guide BPF de l'UE. Le site responsable de la certification du QP doit s'assurer que le site de fabrication du pays tiers dispose d'une politique de conservation des données équivalente aux exigences de l'UE.
- 5.3. La documentation relative aux lots, y compris les certificats de lot, fournie par le site de fabrication du pays tiers doit être dans un format compris par l'importateur. Il peut être nécessaire de fournir les documents dans plus d'une langue pour faciliter la compréhension.
- 5.4. Il doit exister des preuves documentaires attestant que le site effectuant la certification du QP a qualifié le fabricant du pays tiers et surveille régulièrement ses performances par des audits périodiques sur site, soit par le site effectuant la certification QP, soit par une tierce partie en son nom, conformément à l'annexe 16 du guide BPF de l'UE, afin de garantir que les produits importés sont fabriqués conformément aux règles BPF de l'UE ou à des exigences équivalentes et à l'AMM

ou à l'autorisation d'essai clinique.

5.5. Lorsque les lots ont été subdivisés et que les quantités individuelles ont été importées séparément, la documentation confirmant la réconciliation des quantités doit être disponible sur le site responsable de la certification QP. Toute divergence doit être examinée sous la responsabilité de la personne responsable de la certification QP.

6. Opérations

6.1. Le site responsable de la certification QP doit s'assurer qu'un programme de stabilité continu est en place, comme l'exige le chapitre 6 du Guide BPF de l'UE, le programme de stabilité continu peut être réalisé sur un site de pays tiers en tant qu'activité externalisée, à condition que le QP dispose de toutes les informations nécessaires pour assurer la qualité continue du produit. Les détails du programme de stabilité en cours, tels que les protocoles, les résultats et les rapports, doivent être disponibles pour l'inspection sur le site responsable de la certification QP.

6.2. La QP qui certifie le lot est chargée de s'assurer que, le cas échéant, les dispositifs de sécurité ont été apposés sur l'emballage.

6.3. Le QP certificateur est également chargé de s'assurer que les échantillons de référence et de rétention ont été prélevés conformément aux exigences de l'annexe 19 du Guide des BPF de l'UE et aux directives détaillées applicables aux BPF pour les IMP.

7. Plaintes, défauts de qualité et rappels de produits

7.1 Des dispositions adéquates doivent être mises en place entre le(s) site(s) effectuant les activités d'importation, le fabricant du pays tiers et le titulaire de l'AMM ou le promoteur pour le traitement des plaintes, des défauts de qualité et des rappels de produits, comme l'exige le chapitre 8 du Guide des BPF de l'UE. Ces dispositions doivent être définies dans des accords contractuels.