

ECHANTILLON DE REFERENCE ET ECHANTILLON DE RETENTION

1. Champ d'application

1.1. Cette annexe du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) donne des directives relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement ou des produits finis et des échantillons de rétention des produits finis.

1.2. Les exigences spécifiques aux médicaments expérimentaux à usage humain sont décrites dans l'annexe 13 de ce guide.

1.3. Cette annexe contient également des directives concernant le prélèvement des échantillons de rétention pour les médicaments faisant l'objet d'importations ou de distributions parallèles.

2. Principe

2.1. Les échantillons sont conservés pour atteindre 2 objectifs : d'abord pour fournir un échantillon pour réaliser des contrôles analytiques, ensuite, conserver un échantillon du produit fini dans son conditionnement final. Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini, conservé pour être analysé si cela s'avérait nécessaire, durant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple ceux nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon de rétention : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final complet. Il est conservé dans un but d'identification. Par exemple la présentation, le conditionnement, l'étiquetage, la notice, le numéro de lot, la date de péremption, si cela s'avérait nécessaire, durant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, cette exigence peut être satisfaite sans la détention d'échantillons supplémentaires, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de médicaments très onéreux,.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons de rétention de produits finis se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons de rétention peuvent être considérés comme interchangeables.

2.2. Comme précisé aux points 7 et 8, le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons de rétention de chaque lot de produit fini, et le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première (sauf exception, voir point 3.2 ci-dessous) et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Chaque site de conditionnement doit conserver des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et d'imprimé. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons de rétention du produit fini peuvent être acceptés.

2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons de rétention sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première qui peuvent être évalués,

par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'une forme pharmaceutique, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.

2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

3. Durée de conservation

3.1. Les échantillons de référence et les échantillons de rétention de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché (pour les médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques, voir aussi l'annexe 4, paragraphes 8 et 9 des bonnes pratiques de fabrication européennes).

3.2. Hormis si la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue, les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure. Les articles de conditionnement doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

4. Taille des échantillons de référence et des échantillons de rétention

4.1. L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins à deux reprises, l'analyse complète en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes. Si nécessaire, chaque série d'analyse sera effectuée sur des unités de conditionnement non ouvertes. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et approuvée par les autorités compétentes.

4.2. Le cas échéant, certaines réglementations nationales concernant la taille des échantillons de référence, et si nécessaire, des échantillons de rétention doivent être appliquées.

4.3. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Lorsqu'un lot est conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon de rétention doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et validée par les autorités compétentes.

4.4. Il convient de s'assurer que tout le matériel et les équipements nécessaires à l'analyse sont toujours à disposition, ou facilement disponible, de manière à réaliser tous les contrôles demandés dans les spécifications, jusqu'à un an après la date de péremption du dernier lot fabriqué.

5. Conditions de conservation

5.1. La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives¹.

¹ "Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances"

5.2. Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).

6. Contrats de sous-traitance

6.1. Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen (l'EEE), la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons de rétention doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties, en conformité avec le Chapitre 7 du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les mêmes dispositions s'appliquent lorsqu'une activité de fabrication ou de libération de lot est réalisée sur un établissement autre que celui responsable de la mise sur le marché dans l'EEE: les arrangements associés au prélèvement et à la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons de rétention doivent être définis par contrat écrit entre les différentes parties.

6.2. La personne qualifiée qui certifie un lot pour la vente ou l'expédition doit s'assurer que les quantités appropriées d'échantillons de référence et/ou d'échantillons de rétention sont disponibles dans un délai raisonnable. Si nécessaire, les modalités d'accès doivent être définies dans un contrat écrit.

6.3. Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication d'un produit fini, l'existence de contrats écrits doit garantir la maîtrise du prélèvement et du lieu de détention des échantillons de référence et des échantillons de rétention.

7. Échantillons de références - généralités

7.1. Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis facilement à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Pour les matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques doivent être effectués sur le site de fabrication d'origine du produit fini. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées sur le site de fabrication d'origine.

7.2. Concernant les produits finis fabriqués dans un pays situé hors de l'EEE:

7.2.1. Dans le cas où il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (MRA – Mutual Recognition Agreement), les échantillons de référence peuvent être prélevés et stockés sur le site de fabrication. Ces dispositions doivent être couvertes par un contrat écrit (comme décrit au point 6 ci-dessus), établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot du produit importé et le fabricant situé hors de l'EEE.

7.2.2. Dans le cas où il n'existe aucun Accord de Reconnaissance Mutuelle, les échantillons de référence des médicaments doivent être prélevés et conservés dans un établissement fabricant autorisé, situé dans l'EEE. Ces échantillons doivent être pris en accord avec un contrat écrit, établi entre les différentes parties concernées. Ces échantillons devront de préférence être conservés dans l'établissement en charge des contrôles après importation.

7.2.3. Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement doivent être conservés sur le site où ils ont été utilisés pour la fabrication du médicament.

8. Échantillons de rétention – généralités

8.1. Un échantillon de rétention doit être représentatif du lot de produit fini tel que distribué dans l'EEE, et peut être examiné afin de vérifier la conformité d'éléments non techniques, à l'autorisation de mise sur le marché ou à la législation européenne. C'est pourquoi ceux-ci doivent être conservés, dans tous les cas, au sein de l'EEE, et de préférence, dans l'établissement où se trouve la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini.

8.2. Conformément aux dispositions du point 8.1 ci-dessus, lorsqu'il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (Mutual Recognition Agreement – MRA) et que des échantillons de référence sont conservés chez un fabricant situé hors de l'EEE (chapitre 7.2.2 ci-dessus), des échantillons de rétention séparés doivent être conservés au sein de l'EEE.

8.3. Les échantillons de rétention doivent être conservés dans les locaux d'un établissement fabricant autorisé, de manière à être rapidement mis à disposition des autorités compétentes.

8.4. Si, au sein de l'EEE, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la fabrication, l'importation, le conditionnement, le contrôle ou la libération de lots de produits, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de rétention doit être définie dans un contrat écrit entre les parties concernées.

9. Échantillons de référence et échantillons de rétention de produits d'importation parallèle et de distribution parallèle.

9.1. Si le conditionnement extérieur n'a pas été ouvert, seuls les articles de conditionnement utilisés nécessitent d'être conservés par l'importateur ou le distributeur parallèle, compte tenu de l'absence ou du faible risque de confusion entre les produits.

9.2. Si le conditionnement extérieur a été ouvert, ex. pour remplacer l'étui ou la notice, alors un échantillon de rétention contenant le produit doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement, compte tenu du risque de confusion entre les produits durant le procédé de reconditionnement. Il est important de pouvoir identifier rapidement le responsable, dans le cas d'une confusion entre produits (fabricant d'origine ou importateur parallèle), en raison des répercussions sur un éventuel rappel de lot.

10. Échantillons de référence et échantillons de rétention en cas de fermeture d'un établissement fabricant

10.1. Lorsqu'un établissement fabricant ferme et que l'autorisation de fabrication est abandonnée, abrogée ou cesse d'exister, il est possible que de nombreux lots de médicaments, en cours de validité, fabriqués par ce fabricant, soient encore sur le marché. De manière à poursuivre la commercialisation de ces lots, le fabricant doit établir des modalités détaillées pour le transfert des échantillons de référence et des échantillons de rétention (ainsi que la documentation BPF appropriée) vers un site de stockage autorisé. Le fabricant doit prouver aux autorités compétentes que les modalités de stockage sont satisfaisantes, et que les échantillons sont, si nécessaire, facilement accessibles pour être analysés.

10.2. Si le fabricant n'est pas en situation de prendre les mesures nécessaires, cette opération peut être déléguée à un autre fabricant. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est responsable d'une telle délégation, ainsi que de la mise à disposition des informations nécessaires aux autorités compétentes. De plus, le titulaire de l'AMM doit consulter les autorités compétentes de chaque Etat Membre dans lequel des lots en cours de validité ont été mis sur le marché, au sujet de la pertinence des modalités de stockage des échantillons de référence et des échantillons de rétention.

10.3. Ces exigences s'appliquent aussi dans le cas de la fermeture d'un établissement de fabrication localisé en dehors de l'EEE. Dans ce cas, l'importateur a la responsabilité particulière d'assurer que les mesures nécessaires ont été prises et que les autorités compétentes ont été consultées.