

Moïse ESSOH
Tél. : 02.524.82.55
Fax : 02.524.80.01
e-mail : Moise.Essoh@afmps.be

Circulaire n° 591

A l'attention des fabricants et importateurs de matières premières

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexe(s)	Date
		AFMPS/JH/KVL/CA/ME		12/12/2012

Analyse, rapports d'analyse et date de péremption des matières premières visées par l'AR du 19 décembre 1997

Monsieur, Madame

Suite aux questions et communications des fabricants et importateurs de matières premières, il apparaît que sur le terrain, il existe une grande confusion concernant les analyses exigées sur les matières premières, concernant le contenu et le domaine d'application du certificat d'analyse, du rapport de contrôle et du rapport d'analyse et concernant la méthodologie d'attribution d'une date de validité aux matières premières.

Cette circulaire a comme but d'apporter plus de clarté et d'éviter tout malentendu possible. Elle a été élaborée sur base des avis fournis par les experts internes de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé.

Analyse des matières premières

Cadre réglementaire :

L'Arrêté Royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine (ci-après « l'AR ») prévoit que le fabricant et l'importateur sont tenus :

- o Pour le fabricant : « de confier à un pharmacien responsable, la surveillance effective de l'analyse des matières premières acquises, de la fabrication, de l'analyse des matières premières fabriquées visées et du contrôle de leur conformité aux dispositions du présent arrêté. » (art. 8, 3°, a) ;
- o Pour l'importateur de : « de faire procéder à l'analyse et au contrôle des matières premières importées conditionnées [...]. L'analyse et le contrôle doivent être confiés soit au pharmacien responsable soit à un laboratoire » (art. 8, 3° b)).

En outre, l'arrêté prévoit :

- que le pharmacien responsable du fabricant ou de l'importateur, selon le cas, tient un ou deux registres dans lesquels il signe et date sa conclusion de conformité ou de non-conformité à la référence analytique retenue (art. 8, 3°, a)).
- qu'en cas de sous-traitance des analyses à un laboratoire agréé, le responsable du laboratoire date et signe sa conclusion de conformité à la référence analytique retenue (art. 8, 3°, b)).
- qu'en cas de sous-traitance des analyses à un fabricant de matières premières importées conditionnées, le responsable de ce fabricant date et signe sa conclusion de conformité à la référence analytique retenue (art. 8, 3°, b)).

Il doit être clair que la personne responsable du fabricant, de l'importateur et du laboratoire ne peuvent signer pour la conformité que si toutes les analyses mentionnées dans la référence analytique concernée ont bien été réalisées.

Par conséquent, la règle générale pour les analyses exigées sur les matières premières est :

- concernant l'analyse de la matière première acquise, donc du bulk (par le fabricant, éventuellement sous traitée à un laboratoire) :
 - une analyse complète selon la référence analytique (approuvée) d'un échantillon composé du lot du bulk ; et
 - une identification complète selon la référence analytique (approuvée) de chaque conditionnement du lot de bulk ;
- concernant l'analyse de la matière première toute conditionnée (par le fabricant ou l'importateur, éventuellement sous-traitée à un laboratoire)
 - une identification complète selon la référence analytique (approuvée) sur un nombre représentatif de conditionnements du lot de matière première conditionnée.

Avis y relatif :

- La/les réaction(s) d'identification doi(ven)t permettre de distinguer clairement la matière première visée des autres matières premières, et donc démontrer qu'aucun conditionnement du bulk ou de la matière première conditionnée ne contient d'autre matière première que la matière première visée. Lorsqu'une identification complète est réalisée sur un échantillon composé du bulk, les chances de déceler la présence d'une autre matière première sont d'autant plus faibles qu'il y a plus de récipients du bulk pris en compte dans l'échantillon composé.

Une identification totale sur tous les récipients du lot de bulk de matière première entrante et sur une quantité représentative de conditionnements du lot de matière première conditionnée est donc nécessaire, même lorsqu'une analyse complète est réalisée sur échantillon composé du bulk.

- D'autres techniques (p. e. spectrophotométrie IR) que les réactions d'identification décrites dans les références analytiques approuvées peuvent être admises si elles démontrent, validation à l'appui, qu'elles sont au moins aussi discriminatoires que les réactions d'identification approuvées.

Décision :

- En première instance, il ne peut pas être dérogé à **la règle générale** selon laquelle une identification complète doit être réalisée selon la référence analytique (approuvée) sur un échantillon de chaque récipient du bulk et sur un nombre représentatif d'échantillons de la matière première conditionnée, même lorsqu'une analyse complète a été effectuée selon la référence analytique sur un mélange du bulk.

- **Chaque modification** à la règle générale doit être justifiée et validée ; suivant la modification souhaitée, il doit être tenu compte de :
 - o la quantité de récipients à analyser dans le bulk ;
 - o la capacité de discrimination des réactions d'identification alternatives par rapport aux réactions d'identification dans la référence analytique (approuvée).

Certificat d'analyse, compte-rendu de contrôle, rapport d'analyse, laboratoire agréé

Cadre réglementaire :

L'AR définit ces termes comme suit :

- o laboratoire : laboratoire agréé, par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions, pour l'analyse et le contrôle des médicaments, ou repris dans le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle;
- o certificat d'analyse : un document reprenant les résultats des contrôles d'identité et de qualité du lot de la matière première, effectués selon des méthodes correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques, fourni par un laboratoire; le responsable du laboratoire date et signe sa conclusion de conformité à la référence analytique retenue;
- o compte-rendu de contrôle : un document reprenant les résultats des contrôles d'identité et de qualité du lot de la matière première, effectués selon des méthodes correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques, fourni par une personne répondant aux critères prévus à l'article 6, § 3, 3°. Elle date et signe sa conclusion de conformité à la référence analytique retenue.

Bien que non défini dans l'AR, on doit comprendre par rapport d'analyse : un document qui décrit les résultats des contrôles d'identité et de qualité du lot de matière première, réalisés conformément aux méthodes répondant à l'état actuel des connaissances scientifiques et fourni par le pharmacien responsable du fabricant ou de l'importateur établi en Belgique. Celui-ci date et signe la conclusion de conformité à la référence analytique retenue.

Avis y relatif :

Compte tenu des dispositions réglementaires et des conclusions ci-dessus mentionnées concernant l'analyse des matières premières, il est nécessaire que :

- le certificat d'analyse, le compte rendu de contrôle et le rapport d'analyse mentionnent **toutes** les analyses telles que reprises dans la référence analytique;
- le certificat d'analyse, le compte rendu de contrôle et le rapport d'analyse soient toujours datés et signés par une personne compétente selon la législation en vigueur dans l'Etat membre concerné;
- en cas d'importation de matières premières toutes conditionnées, les lots de matières premières importées soient accompagnés des certificats d'analyse ou des comptes-rendus de contrôle relatifs aux analyses complètes effectuées sur le bulk, et des certificats d'analyse ou des comptes-rendus de contrôle relatifs aux identifications complètes effectuées sur les matières premières conditionnées;
- il faut rappeler que les matières premières non autorisées ne peuvent être utilisées par le pharmacien d'officine que si les conditionnements mis sur le marché sont accompagnés d'un certificat d'analyse d'un laboratoire agréé ou, dans le cas d'un fournisseur établi dans un autre Etat membre, d'un laboratoire repris dans la liste européenne des laboratoires officiels de contrôle (Laboratoires OMCL).

Les laboratoires établis dans un autre Etat membre européen, mais non repris dans la liste européenne des laboratoires officiels de contrôle, peuvent être reconnus comme équivalents à un laboratoire agréé établi en Belgique, après introduction et approbation des documents suivants :

- une preuve que le laboratoire concerné est un laboratoire indépendant : sur la base des statuts et au moyen d'une déclaration d'indépendance du laboratoire démontrant que ni la direction ni le personnel en charge des analyses, ne sont directement ou indirectement impliqués dans une firme qui détient une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments ou de matières premières;
- un certificat de bonnes pratiques de fabrication (« GMP ») en cours de validité ;
- une preuve que le laboratoire concerné est soumis à des inspections régulières, par exemple au moyen du dernier certificat de bonnes pratiques de fabrication ;
- le nom et la qualification de la personne qui dirige le laboratoire.

Après l'évaluation des documents introduits et des informations fournies, l'AFMPS considérera ou non qu'il y a équivalence à l'agrément d'un laboratoire belge, agréé dans le cadre de l'AR du 22.09.1966 relatif aux conditions et modalités de reconnaissance des laboratoires d'analyse et de contrôle des médicaments. La liste des laboratoires reconnus comme équivalents à un laboratoire agréé établi en Belgique sera publiée sur le site Internet de l'AFMPS.

Les laboratoires autres que les laboratoires agréés (ou reconnus comme équivalents à un laboratoire établi en Belgique) ou les laboratoires OMCL ne peuvent pas fournir de certificat d'analyse tel que visé dans l'AR, et ne sont pas non plus habilités à conclure sur la conformité ou la non-conformité des matières premières non autorisées.

Explication : en cas d'absence d'une monographie approuvée, le laboratoire agréé ou OMCL est responsable de la conformité ou de la non-conformité d'une matière première non autorisée. Par conséquent, ce laboratoire, en toute indépendance, doit décider des analyses qui doivent être effectuées sur la matière première pour être considérée comme conforme.

Si le laboratoire agréé désigné par la firme sous-traite les analyses à un ou plusieurs autres laboratoires agréés, la décision sur les analyses qui doivent être réalisées pour pouvoir considérer la matière première comme conforme revient toujours au laboratoire désigné par la firme, et le laboratoire désigné par la firme reste responsable de la conclusion finale de conformité ou de non-conformité.

Si la matière première non autorisée est analysée par différents laboratoires (agréés, reconnus comme équivalents ou OMCL), les différents certificats d'analyse doivent être ajoutés à la matière première.

Numéro de lot

Cadre réglementaire :

L'AR définit le numéro de lot comme : « un ensemble de chiffres et une lettre déterminant, d'après le code suivant, la date à laquelle la matière première a été analysée. »

Avis y relatif :

Par la date à laquelle la matière première à numéroter a été analysée, on entend : la date d'analyse du lot de bulk.

Durée de validité et date de péremption

Définitions :

Sur la base des principes scientifiques, la date de péremption est définie comme étant la « date fixée à partir de la **date de production** en tenant compte de la **durée de validité**. Cette durée est déterminée sur base des études de stabilité ».

où :

- par lot de production, on entend : une « masse homogène, issue d'une même opération de synthèse, d'extraction, de mélange ou de toute autre méthode de production appropriée de matières premières, y compris la masse homogène obtenue d'une même opération de production des substances rentrant dans les matières premières visées ».
- par production, on entend : « la production par synthèse, par extraction, par mélange ou par toute autre méthode de production appropriée des matières premières visées au 1°, y compris la production des substances rentrant dans les matières premières visées ».

Avis y relatif :

- il est clair que le producteur et les fournisseurs éventuels intervenant entre le producteur et le fabricant d'une matière première doivent être connus.

Il est par conséquent nécessaire que la date de production d'un lot de matière première soit également connue.

Les fabricants et importateurs sont également tenus de fournir les efforts nécessaires pour connaître l'identité de chaque producteur et de chaque date de production des lots de matières premières fabriquées ou importées. Sur base de cette connaissance, la **date de péremption** doit être déterminée à partir de la **date de production**.

Par comparaison : dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement d'une médicament, le producteur des substances actives doit être connu et la date de péremption de ces substances est déterminée à partir de la date de production.

- En ce qui concerne les **matières premières simples**, il doit être tenu compte du fait que la possible dégradation d'une matière première commence dès le jour où la dernière étape de synthèse est exécutée (donc la production effective de la matière première finale). A partir de ce moment, peuvent se former, sous l'influence de divers facteurs externes, des produits de dégradation qui peuvent par ailleurs présenter une tendance à la hausse.

Compte tenu de la formation possible et des concentrations croissantes des produits de dégradation d'une part, et de leurs normes telles que décrites dans les références analytiques d'autre part, la seule possibilité scientifique acceptable est de déterminer la **date de péremption** à partir de la **date de production**.

Si la date de péremption est déterminée à partir de la **date d'analyse** (date de l'analyse par le fabricant du lot de production) ou à partir de la **date de fabrication** (date de la fabrication pour laquelle on entend par fabrication : le divisionnement, le conditionnement et la présentation des matières premières visées, sauf si ces activités sont effectuées par le pharmacien d'officine en vue de la délivrance en détail), les produits de dégradation ci-dessus évoqués peuvent se situer au delà des spécifications acceptées (et normalement qualifiées). Ceci peut entraîner des **dangers pour la santé publique**.

Lorsque plusieurs lots de bulk d'une matière première sont mélangés, il doit toujours être tenu compte du lot le plus ancien (worst case). Ceci est également d'application pour les **extraits de plantes**.

- En ce qui concerne les matières premières composées, la date de production de la matière première composée doit être prise comme date de départ pour le calcul de la date de péremption.

A ce sujet, on peut se baser sur la *Note of Guidance on Start of Shelf-life of the Finished Dosage Form CPMP/QWP/072/96*.

C'est également le cas des **extraits de plantes** pour lesquels les excipients ont été ajoutés pour des raisons de standardisation ou pharmacotechnologiques. A ce sujet, la date de production de l'extrait final doit être prise comme date de départ pour le calcul de la date de péremption.

- D'autre part, pour les raisons suivantes, il est inacceptable que la date de péremption soit établie à partir de la date de fabrication :
 - La durée de validité proposée, si elle se basait sur la date de fabrication, pourrait prendre dans certains cas des valeurs extrêmes qui ne correspondraient plus du tout à la durée de validité réelle de la matière première.
 - Si à partir d'un même lot de bulk d'un numéro de lot bien défini, plusieurs lots de matière première étaient conditionnés, on devrait appliquer à chacun de ces lots de matière première conditionnée, une même date de péremption. Ceci serait par ailleurs contraire à la réalité du fait que ce n'est pas la date de fabrication, mais bien la date de production du bulk et la nature des matériaux de conditionnement du bulk et de la matière première conditionnée qui sont déterminants pour la conservation. Les lots de fabrication qui proviennent d'un seul et même lot doivent donc présenter la même date de péremption.

Un exemple est repris dans le tableau ci-après.

- La **validité (shelf-life)** doit être déterminée au moyen d'études de stabilité réalisées conformément aux recommandations européennes relatives aux études de stabilité sur les « drug substances » (références : "*Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products*" - CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr - et - Q1A (R2) *Stability Testing of New Drug Substances and Products* - CPMP/ICH/2736/99), sur le bulk de la matière première :
 - sur les conditionnements dans lesquels **le bulk** est mis sur le marché et conservé (Cf. *point 2.1.4 dans les références ci-dessus mentionnées*), et dans lesquels il est conservé selon les conditions de conservation précisées dans la monographie concernée (Cf. *point 2.1.7 dans les références ci-dessus mentionnées*) ;
 - pendant lesquelles doivent être contrôlés les éléments pertinents de la substance qui, durant la conservation, peuvent en affecter la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité ;
 - au moyen d'essais physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques qui permettent de déceler d'éventuels produits de dégradation et autres indicateurs de stabilité pertinents.

La durée de validité doit être vérifiée soit par le producteur, soit par le fabricant ou l'importateur. Le fabricant doit toutefois prouver que le récipient dans lequel la matière première est livrée au pharmacien d'officine assure une conservation au moins aussi bonne que celle du conditionnement du bulk.

Par analogie avec les recommandations mentionnées ci-dessus, la **durée de validité** est définie comme étant : « la période durant laquelle il est prévu que la substance satisfasse à toutes les spécifications de la référence analytique (approuvée), lorsque cette substance est conservée selon les conditions de conservation reprises dans la référence analytique (approuvée) ».

Décision :

- Il est nécessaire que la **date de péremption** des **matières premières simples**, aussi bien les substances actives que les ingrédients, soit déterminée à partir de **la date de production**, en tenant compte de la durée de validité. Lorsque plusieurs lots d'une matière première sont mélangés, ce qui

est plus souvent le cas avec les extraits de plante, il faut prendre en compte uniquement le lot le plus ancien.

- Pour les **matières premières composées**, la **date de production** de la matière première composée doit être prise comme point de départ pour la détermination de la **date de péremption**.
- La **durée de validité (shelf-life)** doit être déterminée au moyen d'études de stabilité réalisées conformément aux recommandations européennes relatives aux études de stabilité sur les « drug substances » (références : "Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products" - CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr – et – Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products - CPMP/ICH/2736/99).
- **La réanalyse des matières premières conditionnées** avec l'intention d'en prolonger la durée de validité, n'est pas possible.

La réanalyse du bulk avec l'intention d'en prolonger la durée de validité n'est pas possible. La réanalyse, telle que visée dans la définition de la « re-test period » reprise dans les directives ci-dessus mentionnées, suppose en tous cas une **utilisation immédiate** de la matière première après réanalyse, ce qui n'est jamais le cas avec les matières premières qui tombent dans le domaine d'application de l'AR du 19/12/1997.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération très distinguée.



Xavier De Cuyper
Administrateur général

Exemple:

Matière première avec une durée de validité de 5 ans.

Limite de l'impureté spécifiée A : 0,2 %

	Date de l'action	Date de péremption du bulk (âge réel de la matière première à la date de péremption) (concentration imp. A à la date de péremption)	Date de péremption de la matière première conditionnée avec le même numéro de lot : 08A05 (âge réel de la matière première à la date de péremption) (concentration imp. A à la date de péremption)		
			date de production comme point de départ	date d'analyse du bulk comme point de départ	date de fabrication comme point de départ
production (synthèse)	5/1/2008	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)		
analyse du bulk par le fabricant	5/1/2010	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2015 (7 ans) (0,21 %)	
1 ^{ère} date de fabrication (1 ^{er} lot matière première conditionnée)	5/2/2010	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2015 (7 ans) (0,21 %)	5/2/2015 (7 ans + 1 mois) (0,21 %)
2 ^{ème} date de fabrication (2 ^{ème} lot matière première conditionnée)	5/2/2012	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2013 (5 ans) (0,15 %)	5/1/2015 (7 ans) (0,21 %)	5/2/2017 (9 ans + 1 mois) (0,27 %)

