

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

AGENCE NATIONALE
DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de fabrication

Bulletin officiel
N° 2015/12 bis
Fascicule spécial

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

AGENCE NATIONALE
DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de fabrication

Date de publication : février 2016

Directrice de la publication : Valérie Delahaye-Guillocheau ; directrice de la direction des finances, des achats et des services

Rédactrice en chef : Catherine Baude

Réalisation :  – Bureau de la politique documentaire

14, avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, tél. : 01-40-56-45-44

Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication

Journal officiel de la République française du 29 janvier 2016, texte 34 sur 188.

(NOR : AFSM1600529S)

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu l'article 47 de la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L.5121-5, L.5124-1, L.5138-1, L.5138-3, R.5124-1 et R.5138-1 et suivants ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 14 septembre 2015 ;

Considérant la publication par la Commission européenne de nouveaux chapitres au guide européen des bonnes pratiques et notamment les chapitres 3, 5, 6 et 8 ;

Considérant les modifications successives apportées aux principes de bonnes pratiques de fabrication depuis l'intervention de la décision du 4 décembre 2013 ;

Considérant qu'afin d'améliorer la lisibilité de ces principes et de faciliter leur connaissance et leur bonne application par les opérateurs, il y a lieu d'intégrer dans un document unique l'ensemble de ces modifications en reprenant la présentation du guide européen de bonnes pratiques de fabrication (GMP) tel que publié par la commission européenne,

Décide :

Art. 1^{er}. - Les principes des bonnes pratiques de fabrication sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision.

Art. 2 - Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie I, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.5124-1 du code de la santé publique. Ils s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L.1121-13 du même code.

Art. 3 - Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L.5138-1 du code de la santé publique, se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de réétiquetage en vue de leur distribution.

Art. 4 - La partie III, telle qu'annexée à la présente décision, recueille un ensemble de guides destinés à clarifier les attentes des autorités sanitaires en matière de fabrication de médicaments. Ces modèles de documents ont un caractère informatif.

Art. 5 - La nouvelle annexe figurant après la partie III est applicable aux établissements et activités mentionnées aux articles 2 et 3 ;

Art. 6 - La décision du 4 décembre 2013 relative aux bonnes pratiques de fabrication est abrogée.

Art. 7 - Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au Journal officiel de la République française.

Fait, le 29 décembre 2015

D. MARTIN

TABLE DES MATIERES

PARTIE I - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN	3
CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	10
CHAPITRE 2 : PERSONNEL	16
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL	21
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	25
CHAPITRE 5 : PRODUCTION	33
CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	43
CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES	49
CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS	51
CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	56
PARTIE II - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS	57
1. INTRODUCTION	62
2. MANAGEMENT DE LA QUALITE	65
3. PERSONNEL	69
4. BATIMENTS ET INSTALLATIONS	70
5. EQUIPEMENTS DE FABRICATION	73
6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS	76
7. GESTION DES MATIERES	81
8. PRODUCTION ET CONTROLES EN COURS DE PROCEDE	83
9. CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE D'IDENTIFICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES INTERMEDIAIRES	86
10. STOCKAGE ET DISTRIBUTION	88
11. CONTROLES EN LABORATOIRE	89
12. VALIDATION	93
13. MAITRISE DES MODIFICATIONS	97
14. REFUS ET REUTILISATION DES MATIERES	98
15. RECLAMATIONS ET RAPPELS	100
16. FABRICANTS SOUS CONTRAT (INCLUANT LES LABORATOIRES)	101
17. AGENTS, COURTIER, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS	102
18. DISPOSITIONS SPECIFIQUES POUR LES SUBSTANCES ACTIVES FABRIQUEES PAR CULTURE CELLULAIRE / FERMENTATION	104
19. SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES EN ESSAIS CLINIQUES	108
20. GLOSSAIRE	112

PARTIE III - DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	118
Gestion du risque Qualité (ICH Q9)	120
Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)	141
Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot	159
ANNEXES (Lignes directrices particulières)	163
LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES	170
ANNEXE 2 : FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN	185
LD.3. FABRICATION DES MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	212
LD.4 et LD 5 (Sans objet)	218
ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MÉDICINAUX	219
ANNEXE 7 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES	230
LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	235
LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES	237
LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE	238
ANNEXE 11 : SYSTÈMES INFORMATISÉS	240
LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS	245
LD.13. FABRICATION DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX	251
ANNEXE 14 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS	272
LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION	288
LD.16. CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS	294
LD.17. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE	302
LD.18 (Sans objet)	304
LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE	305

PARTIE I

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

SOMMAIRE DE LA PARTIE I

PRÉAMBULE	7
INTRODUCTION	8
CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	10
PRINCIPE	10
SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	10
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS	12
CONTROLE DE LA QUALITE	13
REVUE QUALITE DES PRODUITS	14
GESTION DU RISQUE QUALITE	15
CHAPITRE 2 : PERSONNEL	16
PRINCIPE	16
GÉNÉRALITÉS	16
POSTES CLES	16
FORMATION	18
HYGIENE DU PERSONNEL	19
CONSULTANTS	20
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL	21
PRINCIPE	21
LOCAUX	21
<i>GÉNÉRALITÉS</i>	21
<i>ZONES DE PRODUCTION</i>	21
<i>ZONES DE STOCKAGE</i>	22
<i>ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ</i>	23
<i>ZONES ANNEXES</i>	23
MATÉRIEL	23
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	25
PRINCIPE	25
DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):	25
CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION	26
BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES	27
ARCHIVAGE DES DOCUMENTS	27
SPECIFICATIONS	28
<i>Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement</i>	28
<i>Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac</i>	28
<i>Spécifications pour les produits finis</i>	28
FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION	29

<i>Instructions de conditionnement</i>	29
<i>Dossier de fabrication de lot</i>	30
<i>Dossier de conditionnement du lot</i>	30
PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS	31
<i>Réception</i>	31
<i>Echantillonnage</i>	31
<i>Contrôle</i>	32
<i>Autres</i>	32
CHAPITRE 5 : PRODUCTION	33
PRINCIPE	33
GÉNÉRALITÉS	33
PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION. .34	
<i>Mesures techniques</i>	35
<i>Mesures organisationnelles</i>	35
VALIDATION	36
MATIÈRES PREMIÈRES	36
<i>Substances actives</i>	37
<i>Excipients</i>	37
OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC	39
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	39
OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT	40
PRODUITS FINIS	41
PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES	41
CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	43
PRINCIPE	43
GENERALITES	43
BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ	43
<i>Documentation</i>	44
<i>Échantillonnage</i>	44
<i>Contrôle</i>	45
<i>Programme de suivi de la stabilité</i>	46
CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES	49
PRINCIPE	49
GENERALITES	49
LE DONNEUR D'ORDRE	49
LE SOUS-TRAITANT	50
LE CONTRAT	50

CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS	51
PRINCIPE	51
PERSONNEL ET ORGANISATION	51
PROCEDURES DE TRAITEMENT ET D'INVESTIGATION DES RECLAMATIONS INCLUANT DE POTENTIELS DEFAUTS QUALITE	52
INVESTIGATIONS ET PRISE DE DECISION	52
RAPPELS DE PRODUIT ET AUTRES MESURES EVENTUELLES DE REDUCTION DU RISQUE	53
CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	56
PRINCIPE	56

PRÉAMBULE

La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003 a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE modifiée et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE. La directive 2001/83/CE introduit également les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives visés dans son article 46.

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF), qui se substitue à celle introduite par la décision du 4 décembre 2013 du directeur général de l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé, publiée au Journal officiel de la République française. Le nouveau guide fait l'objet d'une publication au Bulletin Officiel Spécial du Ministère des Affaires sociales et de la Santé sous le n°2015/12 bis qui annule et remplace le précédent guide publié sous le n°2014/1 bis.

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édité par la Commission Européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes.

Dans la mesure où le présent document ne concerne que les bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain, les dispositions spécifiques mentionnées aux annexes 4 et 5 relatives aux médicaments vétérinaires du guide européen ne sont pas reprises dans le présent document.

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme « personne qualifiée » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes « pharmacien responsable » ou « pharmacien délégué » ou « pharmacien adjoint » par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots.

Le pharmacien responsable, mentionné à l'article L.5124-2 du code de la santé publique, dirigeant de l'entreprise, assume notamment les missions décrites à l'article R. 5124-36.

Le pharmacien responsable doit se faire assister par d'autres pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur afin qu'il puisse assumer pleinement ses responsabilités.

Dans cette édition des bonnes pratiques, le remplacement du terme « ligne directrice » par « annexe » est initié. Par conséquent, les deux termes coexisteront jusqu'à la mise à jour complète du guide.

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes – qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

La Commission a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments. La directive 2003/94/CE s'applique aux médicaments à usage humain tandis que la directive 91/412/CEE s'applique aux médicaments à usage vétérinaire. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide des BPF. Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les principes des BPF et les lignes directrices particulières s'appliquent à toutes les opérations requérant les autorisations prévues aux articles 40 de la directive 2001/83/CE et 13 de la directive 2001/20/CE, tels qu'amendés. Ils s'appliquent également aux procédés de fabrication pharmaceutique, tels ceux, par exemple, mis en œuvre dans les établissements de santé.

Le guide est scindé en trois parties et complété par une série d'annexes. La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

Les chapitres de la Partie I sur les « *exigences fondamentales* » sont introduits par une section « Principe » reprenant ceux définis dans la directive 2003/94/CE. Le chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique » traite du concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments. Le principe énoncé au début de chacun des chapitres suivants souligne les objectifs en termes de gestion de la qualité de ces chapitres, le texte détaille ensuite les points importants qui doivent être considérés par les fabricants lors de la mise en œuvre de ce principe.

Conformément aux articles révisés 47 et 51 correspondant respectivement aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, la Commission adopte et publie des lignes directrices détaillées sur les principes des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments. La Partie II a été établie sur la base d'une ligne directrice développée au niveau de l'ICH et publiée en tant qu'ICH Q7, applicable aux « *principes actifs pharmaceutiques* ». Elle est applicable au secteur humain et au secteur vétérinaire.

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les parties I et II, ont été ajoutées des annexes apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activités plus spécifiques. Certains procédés de fabrication sont concernés par plusieurs annexes, qui s'appliquent donc simultanément (par exemple, les annexes sur les médicaments stériles et sur les produits radiopharmaceutiques et/ou les médicaments biologiques).

Un glossaire explicitant certains termes utilisés dans le guide se trouve en fin de Partie I.

La Partie III est destinée à présenter un ensemble de documents relatifs aux BPF. Ceux-ci ne sont pas des annexes aux principes des BPF, tels qu'établis dans la directive 2003/94/CE. L'objectif de la Partie III est de clarifier certaines attentes réglementaires et doit être considérée comme une source d'information. Les détails relatifs à leur mise en application sont décrits dans chacun des documents.

Le guide n'est pas destiné à traiter les questions de sécurité du personnel de fabrication. Ces aspects peuvent revêtir une importance capitale dans la fabrication de certains médicaments, tels que ceux hautement actifs, biologiques et radioactifs. Toutefois, ces aspects sont réglementés par d'autres dispositions du droit communautaire ou national.

Tout au long du guide, il est postulé que les exigences de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération pour commercialisation par le titulaire de l'autorisation de fabrication.

Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule conformément aux lignes directrices des BPF et n'est pas régie par les normes CEN / ISO. Les normes CEN / ISO ont été prises en compte, mais leur terminologie n'a pas été utilisée dans cette édition. Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes de gestion de la qualité. Ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner le développement de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies, dès lors qu'ils sont validés et procurent un niveau de gestion de la qualité au moins équivalent à celui défini dans ce guide.

Ce guide sera révisé régulièrement afin de prendre en compte les améliorations continues des pratiques dans le domaine de la qualité.

CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

PRINCIPE

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique¹ bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s).

Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments.

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

- 1.1. La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.
- 1.2. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. La ligne directrice ICH Q10 est reproduite dans la Partie III du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu de ce chapitre.
- 1.3. La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement.

¹ L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE exige des fabricants qu'ils établissent et mettent en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace. Le terme Système Qualité Pharmaceutique est utilisé dans ce chapitre dans l'intérêt de la cohérence avec la terminologie ICH Q10. Aux fins du présent chapitre, ces termes peuvent être considérés comme interchangeables.

1.4. Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

- (i) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;
- (ii) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ;
- (iii) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- (iv) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- (v) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque;
- (vi) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- (vii) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- (viii) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;
- (ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;
- (x) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- (xi) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;
- (xii) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires;
- (xiii) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- (xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des

erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.

- (xv) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;
- (xvi) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;
- (xvii) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

- 1.5.** La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique.
- 1.6.** Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.
- 1.7.** Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

- 1.8.** Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :
 - (i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
 - (ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
 - (iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;

- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - du matériel et des services adéquats ;
 - des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
 - un stockage et des moyens de transport appropriés.
- (iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- (v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- (vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- (vii) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- (viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- (ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- (x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- (xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

CONTROLE DE LA QUALITE

1.9. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- (i) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;
- (ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;

- (iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;
- (iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées;
- (v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- (vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;
- (vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;
- (viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

REVUE QUALITE DES PRODUITS

1.10. Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment:

- (i) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- (ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- (iii) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- (iv) Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- (v) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- (vi) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;
- (vii) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;

- (viii) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- (ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- (x) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- (xi) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.
- (xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

1.11. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité.

GESTION DU RISQUE QUALITE

1.12. La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

1.13. Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- i) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient
- ii) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la ligne directrice ICH Q9 reproduite dans la Partie III du présent guide.

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPE

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

GÉNÉRALITÉS

- 2.1** Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit définir et fournir des ressources adéquates et suffisantes (moyens humains, financiers, matériels, installations et équipements) pour mettre en œuvre et maintenir à jour le système de gestion de la qualité et améliorer continuellement son efficacité. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.
- 2.2** Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle de la qualité, et s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou de l'unité qualité visée par le point 2.5.
- 2.3** Les membres du personnel occupant des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs missions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.
- 2.4** La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place afin d'atteindre les objectifs qualité, et que les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'organisation. La direction doit établir une politique qualité décrivant les intentions globales et les orientations de l'entreprise en matière de qualité, et doit s'assurer de l'adéquation et de l'efficacité constante du système qualité pharmaceutique et du respect des BPF en participant à des revues de direction.

POSTES CLES

- 2.5** La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit nommer des postes clés, incluant le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à temps plein. Les responsables des services production et contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein des grandes organisations, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.7, 2.8 et 2.9. En outre, selon la taille et la structure organisationnelle de l'entreprise, un responsable de l'assurance de la qualité ou responsable de l'unité qualité différent peut être nommé. Lorsque cette fonction existe, certaines des responsabilités décrites aux points 2.7, 2.8 et 2.9 sont généralement partagées avec le responsable du contrôle de la qualité et le responsable de la production ; la direction doit, par conséquent, veiller à ce que les rôles, responsabilités et autorités soient définis.

2.6 Les tâches des personnes qualifiées sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE et peuvent être résumées de la façon suivante :

- a) pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de l'Union européenne, une personne qualifiée doit garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les lois en vigueur dans cet État membre et conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché²;
- b) dans le cas des médicaments provenant de pays tiers, et ce, que le médicament ait été fabriqué ou non dans l'Union européenne, une personne qualifiée doit garantir que chaque lot fabriqué a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète et d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'autorisation de mise sur le marché. La personne qualifiée doit certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot fabriqué satisfait aux dispositions de l'article 51.

Les personnes responsables de ces tâches doivent satisfaire aux exigences de qualification telles qu'établies par l'article 49 alinéa 3 de cette directive. Elles doivent être en permanence, et de manière continue, à disposition du titulaire de l'autorisation de fabrication afin d'exercer leurs responsabilités qui peuvent être déléguées uniquement à une (d') autre(s) personne(s) qualifiée(s).

L'annexe 16 donne des éléments quant au rôle de la personne qualifiée.

2.7 Le responsable de la production assume généralement les tâches suivantes :

- I. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;
- II. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- III. s'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;
- IV. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- V. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- VI. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins.

2.8 Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

- I. accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- II. s'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
- III. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes

² Conformément à l'article 51 paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE, les lots de médicaments qui ont fait l'objet de ces contrôles dans un État membre seront exemptés des contrôles s'ils sont commercialisés dans un autre État membre, accompagnés par les rapports de contrôle signés par la personne qualifiée (ou d'une autre preuve d'autorisation de distribution établie sur la base d'un système équivalent comme mentionné au point 5.4 du guide des BPDG).

³ Article 53 de la directive 2001/82/CE

- d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- IV. agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;
- V. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- VI. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- VII. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.

Les autres tâches du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

- 2.9** Les responsables de la production, du contrôle de la qualité et, s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou le responsable de l'unité qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité - incluant notamment la conception, la mise en œuvre efficace, le suivi et la maintenance du système qualité pharmaceutique. Cela peut comprendre, sous réserve des dispositions législatives nationales :
- I. l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications ;
 - II. la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
 - III. l'hygiène dans l'établissement ;
 - IV. la validation des procédés ;
 - V. la formation ;
 - VI. l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
 - VII. l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées liées aux BPF ;
 - VIII. le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières et des produits ;
 - IX. l'archivage des dossiers ;
 - X. le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
 - XI. tout examen, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité du produit ;
 - XII. la participation à des revues de direction sur la performance des procédés, la qualité des produits, le système qualité pharmaceutique et l'engagement en faveur de l'amélioration continue ;
 - XIII. de s'assurer qu'une procédure efficace de communication est en place afin de remonter les problèmes de qualité en temps utile aux niveaux appropriés de la direction.

FORMATION

- 2.10** Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.
- 2.11** A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et

approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.

- 2.12** Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.
- 2.13** Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent être étroitement encadrées.
- 2.14** Le système qualité pharmaceutique, et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre, doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

HYGIENE DU PERSONNEL

- 2.15** Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.
- 2.16** Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. Après cette première visite médicale, d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.
- 2.17** Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.
- 2.18** Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- 2.19** Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.
- 2.20** Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- 2.21** Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.
- 2.22** Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les annexes.

CONSULTANTS

2.23 Les consultants doivent posséder la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison, pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus. Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisé par ces consultants.

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

LOCAUX

GÉNÉRALITÉS

- 3.1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.
- 3.2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- 3.3. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.
- 3.4. Les locaux doivent être conçus et équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- 3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

ZONES DE PRODUCTION

- 3.6. La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.

En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

- i. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou
- iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

D'autres exigences peuvent être trouvées au Chapitre 5 et dans les Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.

- 3.7. Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

- 3.8.** L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.
- 3.9.** Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.
- 3.10.** Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.
- 3.11.** Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.
- 3.12.** Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.13.** La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- 3.14.** Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.
- 3.15.** Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.
- 3.16.** Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.
- 3.17.** Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

ZONES DE STOCKAGE

- 3.18.** Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- 3.19.** Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.
- 3.20.** Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage.

- 3.21.** Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit être clairement identifiée et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.
- 3.22.** Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou contamination croisée.
- 3.23.** Une zone distincte doit être réservée au stockage des matières et produits refusés, rappelés ou retournés.
- 3.24.** Les matières ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des locaux sûrs et sécurisés.
- 3.25.** Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments critiques pour la conformité des médicaments et une attention particulière doit être portée à leur stockage en lieu sûr et sécurisé.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 3.26.** Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.
- 3.27.** Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.
- 3.28.** Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.
- 3.29.** Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

ZONES ANNEXES

- 3.30.** Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.
- 3.31.** Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.
- 3.32.** Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.
- 3.33.** Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

MATÉRIEL

- 3.34.** Le matériel de fabrication doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- 3.35.** Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.
- 3.36.** Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

- 3.37.** Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.
- 3.38.** Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.
- 3.39.** Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.
- 3.40.** Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- 3.41.** Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.
- 3.42.** Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.
- 3.43.** Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.
- 3.44.** Le matériel défectueux doit si possible, être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

_____#

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document.

Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible.

DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file)⁴: document décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.

Instructions (consignes et exigences) :

Spécifications: décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle: détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation.

Procédures: (également connues sous le nom de « procédures opératoires standardisées » ou POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations.

⁴ Le SMF (Site Master File) mentionné au chapitre 4 du guide des bonnes pratiques de fabrication européennes correspond à l'état annuel prévu à l'article R. 5124-46 du code de la santé publique (CSP), dont le contenu est défini dans la décision du Directeur général de l'ANSM du 19 janvier 2012.

Protocoles: donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.

Cahiers des charges: sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

Enregistrement / rapport :

Enregistrements: apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis aux exigences réglementaires doivent définir les informations correspondant aux données brutes – a minima, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes.

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants⁵ ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

Rapports: documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION

- 4.1. Tous les types de documents doivent être définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes les formes de supports documentaires mis en œuvre. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles appropriés doivent être mis en place. De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Les interactions et les mesures de contrôle doivent être définies pour les documents maîtres, les copies officielles, la manipulation des données et les enregistrements, que ce soit pour des systèmes hybrides ou homogènes. Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.2. Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction.
- 4.3. Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie.

⁵ De façon alternative, la certification d'un lot peut se baser – en tout ou partie – sur l'évaluation des données en temps réel (résumés et rapports d'événements atypiques) pour des lots relevant de la technologie analytique des procédés, sur des paramètres ou mesures telles qu'approuvés dans le dossier d'AMM.

- 4.4. Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement directif.
- 4.5. Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.
- 4.6. Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.

BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES

- 4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.
- 4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.
- 4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

- 4.10. Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.11. Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée⁶ – le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé. D'autres exigences pour l'archivage des documents peuvent être décrites au sein des législations en ce qui concerne des types particuliers de médicament (par exemple, les médicaments de thérapie innovante) et peuvent ainsi requérir des durées d'archivage plus longues pour certains documents.
- 4.12. Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur. Il peut être considéré comme acceptable de retirer certains documents (tels, par exemple, les données brutes de validation ou de stabilité) dès lors que les données auxquelles ils se rapportent ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences relatives à l'archivage des dossiers de lot ; par exemple, dans le cas de données de validation des procédés de fabrication, les données brutes afférentes

⁶ **Personne qualifiée** : lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L. 5124-2 CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. 2124-1 CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

doivent être conservées au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.

La section suivante donne quelques exemples de documents requis. Le système de gestion de la qualité doit décrire tous les documents nécessaires pour garantir la qualité du produit et de la sécurité des patients.

SPECIFICATIONS

4.13. Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

4.14. Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter (ou faire référence, en fonction des cas) :

- a) leur description, y compris :
 - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
 - la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
 - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
 - un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;
- b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;
- c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- d) les conditions et précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.15. Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies pour les opérations critiques ou bien s'ils sont achetés ou destinés distribués. Ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.16. Les spécifications pour les produits finis doivent comporter (ou faire référence):

- a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;
- b) la formule ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation ;
- g) la date de péremption.

FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION

La formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées et écrites doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.

4.17. La formule de fabrication doit comporter :

- a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;
- b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication avec les quantités utilisées pour chacune d'entre elles ; il convient également de mentionner toute substance susceptible de disparaître au cours de la fabrication ;
- d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents.

4.18. Les instructions de fabrication doivent comporter :

- a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les paramètres critiques tels les durées, températures, etc.) ;
- e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- g) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

4.19. Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. Elles doivent comporter ou faire référence aux éléments suivants :

- a) le nom du produit, y compris le numéro de lot du produit vrac et du produit fini ;
- b) la description de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence se rapportant aux spécifications de chacun des articles de conditionnement ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés pertinents, et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro

de lot et la date de péremption du produit ;

- f) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- g) les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne ;
- h) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération complémentaire significative et le matériel à utiliser ;
- i) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossier de fabrication de lot

4.20. Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes:

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication;
- h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- i) l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

Note : Lorsqu'un procédé validé fait l'objet d'une surveillance et d'un contrôle en continu, les rapports automatiquement générés peuvent être limités aux résumés de conformité et aux rapports sur les événements atypiques / résultats hors spécifications (RHS).

Dossier de conditionnement du lot

4.21. Un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Il doit contenir les informations suivantes :

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures des opérations de conditionnement ;

- c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées;
- f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression;
- g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;
- h) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information ;
- i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS

Réception

- 4.22.** La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis) et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.
- 4.23.** Les enregistrements de réception doivent comporter :
- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients;
 - b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ;
 - c) la date de réception ;
 - d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
 - e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ;
 - f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
 - g) le numéro de lot attribué après la réception ;
 - h) tout autre commentaire pertinent.
- 4.24.** L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Echantillonnage

- 4.25.** Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.

Contrôle

4.26. Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et le matériel à utiliser. Les contrôles réalisés doivent être enregistrés.

Autres

4.27. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des matières premières, des articles de conditionnement et des produits doivent être établies – en particulier en ce qui concerne la certification du produit fini par la personne qualifiée. Tous les enregistrements doivent être mis à la disposition de la personne qualifiée. Un système doit être mis en place pour indiquer les observations particulières et toute modification de données critiques.

4.28. Des enregistrements doivent être maintenus en ce qui concerne la distribution de chaque lot de produit, et ce, afin d'en faciliter le rappel si nécessaire.

4.29. Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour :

- les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- les transferts de technologie ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation ;
- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les nuisibles ;
- les réclamations ;
- les rappels ;
- les retours ;
- la maîtrise des changements ;
- les investigations des déviations et des non conformités ;
- les audits qualité interne / conformité aux BPF ;
- le cas échéant, les résumés de données (par exemple, la revue qualité produit) ;
- les audits des fournisseurs.

4.30. Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les équipements de fabrication et de contrôle principaux.

4.31. Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

4.32. Une liste des documents inclus dans le système de gestion de la qualité doit être maintenue à jour.

CHAPITRE 5 : PRODUCTION

PRINCIPE

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

GÉNÉRALITÉS

- 5.1.** La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.
- 5.2.** Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.
- 5.3.** La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.
- 5.4.** Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.
- 5.5.** Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- 5.6.** Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.
- 5.7.** Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.
- 5.8.** Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.
- 5.9.** Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.
- 5.10.** A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.
- 5.11.** Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.
- 5.12.** A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.
- 5.13.** Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications

portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...).

- 5.14.** La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.
- 5.15.** Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire.
- 5.16.** L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION.

- 5.17.** Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.
- 5.18.** La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.
- 5.19.** La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.
- 5.20.** Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation multi-produits dans des cas justifiés.

5.21. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent servir de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles devant être mises en place, afin de contrôler les risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les mesures suivantes:

Mesures techniques

- i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
- ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;
- iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;
- iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;
- v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;
- vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;
- vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiés ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;
- viii. Utilisation de technologies à usage unique;
- ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;
- xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ;
- xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

Mesures organisationnelles

- i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;
- ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;
- iii. Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;
- iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones

- contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;
- v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
 - vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ;
 - vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;
 - viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ;
 - ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;
 - x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.

5.22. Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.

VALIDATION

5.23. Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

5.24. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

5.25. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

5.26. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

MATIÈRES PREMIÈRES

5.27. La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières , en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament. La preuve documentée de chaque accord fournisseur/matière, doit être conservée. Le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés existants. Dans la mesure du possible, les matières premières doivent être achetées directement auprès du fabricant de la matière première.

5.28. Les exigences du fabricant en termes de qualité des matières premières doivent être discutées et convenues avec les fournisseurs. Les aspects pertinents de la production, des contrôles, y compris la manipulation, l'étiquetage, les exigences de conditionnement et de distribution, les réclamations, les procédures de rappel et de refus doivent être documentés dans un cahier des charges ou une spécification formel(le).

- 5.29.** Pour l'approbation et le suivi des fournisseurs de substances actives et d'excipients, les exigences sont les suivantes :

Substances actives⁷

La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être établie et les risques associés, des matières premières de départ des substances actives au produit fini, doivent être formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active.

Les enregistrements de la chaîne d'approvisionnement et de la traçabilité de chaque substance active (y compris les matières premières de départ de la substance active) doivent être disponibles et conservés par le fabricant ou l'importateur du médicament implanté dans l'EEE.

Des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité, soit par ses propres moyens, soit en faisant appel à une entité agissant pour son compte en vertu d'un contrat. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, les audits seront conduits sur la base d'une analyse de risques.

Les audits doivent avoir une durée et un champ d'application appropriés, permettant d'assurer une évaluation précise et exhaustive des BPF ; les éventuels risques de contamination croisée par d'autres matières sur site doivent être pris en compte. Le rapport doit refléter toutes les faits et observations de l'audit et identifier précisément toute non-conformité. Toute(s) action(s) corrective(s) ou préventive(s) requise(s) doit(vent) être mise en œuvre.

Des audits complémentaires peuvent être conduits à des intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des normes et l'utilisation continue de la chaîne d'approvisionnement approuvée.

Excipients

Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité, menée conformément aux « directives de la Commission européenne relatives à l'évaluation des risques qualité, pour déterminer le niveau adéquat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients de médicaments à usage humain ».

- 5.30.** A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant, et la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament. Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées.
- 5.31.** Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

⁷ Les exigences particulières s'appliquent à l'importation de substances actives dont l'utilisation est destinée à la fabrication de médicaments à usage humain, tel que prévu par l'article 46b de la Directive 2001/83/CE.

5.32. Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées (voir section 13.). Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- i. le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- ii. un numéro de lot attribué lors de la réception ;
- iii. le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- iv. le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

5.33. Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6).

5.34. Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle Qualité et qui se trouvent en cours de validité.

5.35. Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières⁸, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification⁹ de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.

5.36. Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites :

- i. une attention particulière doit être portée à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver les caractéristiques qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent applicables à la matière livrée ;
- ii. le fabricant de médicaments doit procéder à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s), et effectuer des contrôles (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ;
- iii. le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie séparément ;
- iv. le fabricant de médicaments doit bénéficier d'une expérience appropriée avec le fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur), comprenant une évaluation de lots précédemment reçus et un historique de

⁸ Une approche similaire doit être adoptée pour les matériaux de conditionnement, tel que le prévoit la section 5.45.

⁹ Le test d'identification des matières premières devra être exécuté conformément aux méthodes et aux spécifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

conformité avant de réduire les contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle doit être étudié ;

- v. le fabricant de médicaments doit également procéder (ou faire procéder via un laboratoire sous-traitant approuvé) à une analyse complète, à des intervalles appropriés en fonction des risques, et comparer les résultats obtenus avec le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la fiabilité. Si le contrôle soulève un quelconque écart, une investigation doit être menée et les mesures nécessaires doivent être prises. L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières ne doit pas être poursuivie tant que ces mesures n'auront pas été mises en œuvre.

- 5.37.** Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.
- 5.38.** La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.
- 5.39.** Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.

OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC

- 5.40.** Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.
- 5.41.** Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables.
- 5.42.** Les processus essentiels doivent être validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).
- 5.43.** Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.
- 5.44.** Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 5.45.** La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.
- 5.46.** Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.
- 5.47.** Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.
- 5.48.** Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

- 5.49.** Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.
- 5.50.** Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.
- 5.51.** Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.
- 5.52.** La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.
- 5.53.** Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.
- 5.54.** Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en oeuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.
- 5.55.** Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.
- 5.56.** L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.
- 5.57.** Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.
- 5.58.** Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.
- 5.59.** Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :
- a) l'apparence générale du conditionnement ;
 - b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
 - c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
 - d) l'exactitude des surimpressions ;
 - e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.
- Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.
- 5.60.** Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.

- 5.61.** Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.
- 5.62.** A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

PRODUITS FINIS

- 5.63.** Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.
- 5.64.** L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 (Contrôle de la Qualité).
- 5.65.** Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES

- 5.66.** Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.67.** Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.68.** L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.69.** La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.
- 5.70.** Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite.

Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage requises, son état et l'historique de la situation, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu. Pénurie de produit due à des contraintes de fabrication

- 5.71.** Le fabricant doit notifier au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute(s) contrainte(s) de fabrication pouvant aboutir à une restriction anormale d'approvisionnement. Cette notification doit être effectuée dans un délai permettant au

titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de reporter aisément la restriction d'approvisionnement aux autorités compétentes, conformément à ses obligations légales en vigueur¹⁰.

¹⁰ Articles 23a et 81 de la Directive 2001/83/CE

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

PRINCIPE

Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

GENERALITES

- 6.1.** Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.
- 6.2.** Les principales tâches attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité, la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis le cas échéant, la vérification de l'étiquetage des contenants des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.
- 6.3.** L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.
- 6.4.** Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ

- 6.5.** Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée.
- 6.6.** Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

Documentation

- 6.7.** La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :
- i. les spécifications ;
 - ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ;
 - iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;
 - iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ;
 - v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse;
 - vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose;
 - vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.
- 6.8.** Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé conformément aux principes établis au chapitre 4 sur l'archivage de la documentation relative au lot.
- 6.9.** Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. Tous les résultats hors tendances ou résultats hors spécifications doivent être traités et faire l'objet d'investigations.
- 6.10.** Outre l'information faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme les cahiers de laboratoire et/ou les enregistrements doivent être conservés et pouvoir être retrouvés facilement.

Échantillonnage

- 6.11.** Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :
- i. la méthode d'échantillonnage ;
 - ii. le matériel à utiliser ;
 - iii. la quantité d'échantillons à prélever ;
 - iv. les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ;
 - v. le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
 - vi. l'identification des contenants prélevés ;
 - vii. toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
 - viii. les conditions de stockage ;
 - ix. les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.
- 6.12.** Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de

fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.

6.13. Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage.

6.14. Des informations complémentaires sur les échantillons de référence et les échantillons modèles sont données à l'annexe 19.

Contrôle

6.15. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.

6.16. Les résultats obtenus doivent être enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques doivent être évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

6.17. Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

- i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;
- ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- v. les dates des contrôles ;
- vi. les initiales des opérateurs ;
- vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ;
- viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ;
- ix. la référence au matériel utilisé.

6.18. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.

6.19. Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, des solutions titrées, de la verrerie graduée, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation et leur contrôle doivent se faire selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles doit être proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.

6.20. Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se

justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.

- 6.21.** Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.
- 6.22.** Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions titrées et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.
- 6.23.** Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.
- 6.24.** Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention de résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques doit être définie, documentée et scientifiquement justifiée.
- 6.25.** Les animaux destinés au contrôle des composants, matières premières ou produits finis doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un enregistrement approprié retraçant l'historique de leur utilisation.

Programme de suivi de la stabilité

- 6.26.** Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.
- 6.27.** L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.
- 6.28.** Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

- 6.29.** Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de l'annexe 15.
- 6.30.** Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :
- i. le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ;
 - ii. les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
 - iii. les critères d'acceptation ;
 - iv. les références aux méthodes de contrôle ;
 - v. la description du/des système(s) de fermeture des contenants ;
 - vi. les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
 - vii. la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
 - viii. tout autre paramètre spécifique du médicament.
- 6.31.** Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de l'étude de stabilité initiale à long terme déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH/VICH),.
- 6.32.** Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, au moins un lot par an doit être inclus dans le programme d'études de stabilité, incluant chaque produit fabriqué, chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année). Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite normalement l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut tenir compte d'une approche de type bénéfice-risque. Le principe d'une approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.
- 6.33.** Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité.
- Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.
- 6.34.** Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.
- 6.35.** Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à

l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.

- 6.36.** Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, incluant toute conclusion provisoire, doit être rédigée et conservée. Cette synthèse doit être soumise à une revue périodique.

Transfert technique des méthodes d'analyse

- 6.37.** Avant de transférer une méthode de contrôle, le site à l'origine du transfert doit vérifier que la ou les méthode(s) de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique correspondant. La validation initiale de la ou des méthodes de contrôle doit être passée en revue afin de s'assurer de sa conformité aux exigences ICH en vigueur. Une analyse des écarts doit être réalisée et documentée afin d'identifier toute validation supplémentaire éventuellement requise avant le lancement du processus de transfert technique.

- 6.38.** Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.

- 6.39.** Le protocole de transfert doit inclure notamment les paramètres suivants :

- i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ;
- ii. identification des besoins de formation supplémentaires ;
- iii. identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;
- iv. identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ;
- v. les critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.

- 6.40.** Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant.

- 6.41.** Si nécessaire, les exigences européennes spécifiques doivent être prises en compte lors du transfert de méthodes d'analyse particulières (par exemple la spectrométrie proche infrarouge).

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES

PRINCIPE

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité.

Note: Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives des donneurs d'ordre et sous-traitant vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des réglementations communautaire et nationale.

GENERALITES

- 7.1 Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.
- 7.2 Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.
- 7.3 Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.4 Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :
- 7.5 Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.
- 7.6 Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.
- 7.7 Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

- 7.8** Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

LE SOUS-TRAITANT

- 7.9** Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.
- 7.10** Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.
- 7.11** Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre le donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.
- 7.12** Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.
- 7.13** Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.

LE CONTRAT

- 7.14** Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.
- 7.15** Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).
- 7.16** Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.
- 7.17** Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.

CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS

PRINCIPE

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution. Les principes de Gestion du Risque Qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques. Des dispositions en lien avec ces principes sont énoncées au Chapitre 1.

L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé dans les meilleurs délais en cas de défaut qualité confirmé (défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou avec le dossier de spécification du médicament ou tout autre problème sérieux de qualité) avec un médicament ou un médicament expérimental, pouvant entraîner le rappel du produit ou l'instauration d'une restriction de sa distribution. Lorsque le produit distribué apparaît comme étant non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes n'ont pas à être tenues informées si le degré de non-conformité répond aux conditions définies dans l'Annexe 16 concernant la gestion des déviations non planifiées.

En cas d'activités externalisées, un contrat doit définir le rôle et les responsabilités du fabricant, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou du promoteur et de tout tiers impliqué dans l'évaluation, la prise de décision, la diffusion de l'information et la mise en œuvre des mesures de réduction des risques concernant un produit défectueux. Des dispositions relatives aux contrats sont énoncées au Chapitre 7. Ces contrats doivent aussi définir la procédure à suivre pour contacter les responsables de chacune des parties impliquées dans la gestion des défauts qualité et les rappels.

PERSONNEL ET ORGANISATION

- 8.1.** Des personnes convenablement formées et expérimentées doivent être en charge de la gestion des réclamations et des investigations sur les défauts qualité et décider des mesures à prendre pour gérer tout risque(s) éventuel(s) lié(s), y compris les décisions de rappels. Ces personnes doivent être indépendantes des services commerciaux, à moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du ou des lot(s) concerné(s) en vue de sa/leur libération pour commercialisation, ne fait pas partie des personnes en charge de la gestion des réclamations, alors elle doit être expressément et rapidement tenue informée de toute investigation, de toute mesure de réduction des risques et de toute décision de rappel.
- 8.2.** Le traitement, l'évaluation, la revue des réclamations et des défauts qualité, les investigations menées, tout comme la mise en œuvre des mesures de réduction du risque, nécessitent la mise à disposition de moyens suffisants et de personnel qualifié. De même, des ressources et des personnes formées en nombre suffisant doivent être disponibles afin de gérer les échanges avec les autorités compétentes.
- 8.3.** Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé, et inclure des personnes formées à la Gestion de la Qualité.
- 8.4.** Dans le cas où le traitement des réclamations et des défauts qualité est géré de façon centralisée au sein d'une entreprise, les rôles et les responsabilités de chacune des parties concernées doivent être documentés. Cependant, la gestion centralisée ne doit pas entraîner de retards dans l'investigation et la gestion du défaut.

PROCEDURES DE TRAITEMENT ET D'INVESTIGATION DES RECLAMATIONS INCLUANT DE POTENTIELS DEFAUTS QUALITE

- 8.5.** Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception d'une réclamation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin d'établir si elles portent sur un potentiel défaut qualité ou un autre problème.
- 8.6.** En cas de réclamation ou de suspicion de défaut qualité, l'éventualité qu'elle soit due à une falsification doit être examinée attentivement.
- 8.7.** Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritables défauts de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité potentiels, doivent être documentées de façon appropriée et être communiquées au service ou personne concernée responsable(s) des investigations et de la gestion des réclamations de cette nature telles que celles portant sur une suspicion d'événements indésirables.
- 8.8.** Des procédures doivent être en place pour faciliter une demande d'investigation sur la qualité d'un lot de médicament dans le cadre d'une investigation liée à une suspicion d'événement indésirable.
- 8.9.** Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place pour couvrir au minimum les points suivants:
- i. la description du défaut de qualité déclaré.
 - ii. la détermination de l'étendue du défaut qualité. Le contrôle ou l'analyse des échantillons de référence et/ou modèle doit être pris en compte et, dans certains cas, un examen des dossiers de fabrication et de distribution du lot (en particulier pour les produits thermosensibles) ainsi que de l'enregistrement de l'étape de certification du lot, doit être effectué.
 - iii. La nécessité de demander le retour de l'échantillon défectueux au réclamant. Cet échantillon, s'il est disponible, doit faire l'objet d'une évaluation appropriée.
 - iv. L'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité et l'étendue du défaut de qualité.
 - v. Le processus de prise de décision à mettre en œuvre relatif à la nécessité éventuelle de mise en place de mesures de réduction des risques dans le circuit de distribution, comme les rappels de lots ou de produits ou autres mesures.
 - vi. L'évaluation de l'incidence que toute décision de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament pour les patients sur les marchés concernés et la nécessité de notifier cette incidence aux autorités compétentes correspondantes.
 - vii. La communication interne et externe qui doit être faite en lien avec un défaut qualité et les investigations menées.
 - viii. L'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité.
 - ix. La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et des actions préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.

INVESTIGATIONS ET PRISE DE DECISION

- 8.10.** L'information rapportée en lien avec d'éventuels défauts qualité doit être enregistrée en incluant tous les détails originaux communiqués. La validité et l'étendue de tout défaut qualité déclaré doivent être documentées et évaluées conformément aux principes de

Gestion du risque qualité afin de justifier les décisions concernant le niveau d'enquête et les mesures prises.

- 8.11.** Lorsque l'on découvre ou suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner d'autres lots et, dans certains cas, d'autres produits pour déterminer s'ils présentent le même défaut, en particulier ceux dans lesquels une partie du lot défectueux ou des composants défectueux a pu être incorporée.
- 8.12.** Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défaut qualité précédents ou toute autre information pertinente, pour déterminer les problèmes particuliers ou récurrents qui méritent une attention particulière et d'éventuelles actions réglementaires.
- 8.13.** Les décisions prises pendant et après les enquêtes concernant un défaut qualité doivent refléter le niveau de risque présenté par le défaut aussi bien que la gravité de toute non-conformité avec les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché/spécifications du produit ou des bonnes pratiques de fabrication. De telles décisions doivent être prises rapidement pour garantir la sécurité du patient et doivent être proportionnées au niveau de risque considéré.
- 8.14.** Etant donné que les informations complètes sur la nature et l'étendue du défaut qualité peuvent ne pas être disponibles aux premières étapes d'une investigation, les processus de prise de décision doivent néanmoins garantir que les mesures appropriées de réduction des risques sont prises au moment approprié de l'investigation. Toutes les décisions et mesures prises suite à un défaut qualité doivent être documentées.
- 8.15.** Le fabricant doit déclarer dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/au promoteur ainsi qu'à toutes les autorités compétentes concernées, tout défaut qualité pouvant être à l'origine d'un rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution.

ANALYSES DES CAUSES PRINCIPALES ET ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES

- 8.16.** Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier.
- 8.17.** Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés.
- 8.18.** Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. L'efficacité de ces mesures doit être suivie et évaluée.
- 8.19.** Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent nécessitant une attention particulière.

RAPPELS DE PRODUIT ET AUTRES MESURES EVENTUELLES DE REDUCTION DU RISQUE

- 8.20.** Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de risques doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour lorsque nécessaire.
- 8.21.** Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel (cette disposition

ne s'applique pas au retrait (ou retour) d'échantillons de produit du circuit de distribution pour faciliter l'investigation liée à un défaut qualité).

- 8.22.** Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés pour protéger la santé publique avant d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité.
- 8.23.** Les dossiers de distribution des lots/produits doivent être mis rapidement à la disposition des personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients approvisionnés directement (adresse, numéro de téléphone et/ou télécopie pendant et hors des heures de travail, lots et quantités livrés) même lorsqu'il s'agit de produits exportés et d'échantillons gratuits de médicament.
- 8.24.** Pour les médicaments expérimentaux, tous les sites d'investigation doivent être identifiés et les pays de destination indiqués. Lorsque les médicaments expérimentaux ont une autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit, en collaboration avec le promoteur, informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qualité qui pourrait être lié au médicament autorisé. Le promoteur doit mettre en place une procédure permettant la levée rapide des produits mis en insu lorsqu'un rappel immédiat est requis. Le promoteur doit veiller à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.
- 8.25.** Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec les autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes doivent également être informées lorsqu'aucun rappel n'est proposé pour un lot défectueux en raison du dépassement de la date de péremption (par exemple pour les produits à durée de conservation courte).
- 8.26.** L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de toute intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux pouvant avoir potentiellement un impact sérieux sur la santé publique), des actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) sont susceptibles d'être prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout doit être mis en œuvre pour que ces actions soient prises en accord avec les autorités compétentes concernées.
- 8.27.** Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques à chaque pays doivent être prises en considération. Dans ce cas, des mesures de réduction des risques appropriées doivent être discutées avec les autorités compétentes concernées. Selon son usage thérapeutique, le risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative autorisée doit être pris en compte lors de toute décision de mesure de réduction des risques telle qu'un rappel de lot. Toute décision de ne pas procéder à une mesure de réduction des risques qui aurait été par ailleurs requise, doit être prise en accord avec l'autorité compétente.
- 8.28.** Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés doit être formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de produits rappelés doit être documentée et discutée avec l'autorité compétente concernée. La durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché doit aussi être prise en compte.
- 8.29.** Le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit être préparé comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés.

- 8.30.** L'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels doit être périodiquement évaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. Ces évaluations doivent être réalisées pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de simulation doit être envisagée. Cette évaluation doit être documentée et justifiée.
- 8.31.** En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, comme la diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux. Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes concernées.
-

CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

- 9.1.** Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.
 - 9.2.** Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.
 - 9.3.** Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.
-

PARTIE II

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS

SOMMAIRE DE LA PARTIE II

1. INTRODUCTION	62
1.1.Objectif	62
1.2.Champ d'application	62
2. MANAGEMENT DE LA QUALITE	65
2.1.Principes	65
2.2.Gestion du risque qualité	65
2.3.Responsabilités de l'unité qualité	66
2.4.Responsabilités des activités de production	67
2.5.Audits internes (auto-inspections)	67
2.6.Revue de qualité produit	67
3. PERSONNEL	69
3.1.Qualification du personnel	69
3.2.Hygiène du personnel	69
3.3.Consultants	69
4. BATIMENTS ET INSTALLATIONS	70
4.1.Conception et construction	70
4.2.Utilités	71
4.3.Eau	71
4.4.Confinement	71
4.5.Eclairage	72
4.6.Eaux usées et rejets	72
4.7.Hygiène et entretien	72
5. EQUIPEMENTS DE FABRICATION	73
5.1.Conception et construction	73
5.2.Maintenance et nettoyage des équipements	73
5.3.Étalonnage	74
5.4.Systèmes informatisés	74
6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS	76
6.1.Système documentaire et spécifications	76
6.2.Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements	76
6.3.Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage	77
6.4.Instructions du dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle)	77
6.5.Dossiers de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lots)	78
6.6.Enregistrements des contrôles de laboratoire	79
6.7.Revue des dossiers de production de lot	79

7. GESTION DES MATIERES	81
7.1. Maîtrise globale	81
7.2. Réception et quarantaine	81
7.3. Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production	81
7.4. Stockage	82
7.5. Réévaluation	82
8. PRODUCTION ET CONTROLES EN COURS DE PROCEDE	83
8.1. Opérations de production	83
8.2. Durées limites	83
8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé	84
8.4. Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives	84
8.5. Maîtrise de la contamination	85
9. CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE D'IDENTIFICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES INTERMEDIAIRES	86
9.1. Généralités	86
9.2. Articles de conditionnement	86
9.3. Emission et contrôle des étiquettes	86
9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage	87
10. STOCKAGE ET DISTRIBUTION	88
10.1. Procédures d'entreposage	88
10.2. Procédures de distribution	88
11. CONTROLES EN LABORATOIRE	89
11.1. Généralités sur les contrôles	89
11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives	90
11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12	90
11.4. Certificats d'analyse	90
11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives	91
11.6. Dates de péremption et de recontrôle	91
11.7. Echantillothèque	92
12. VALIDATION	93
12.1. Politique de validation	93
12.2. Documentation de la validation	93
12.3. Qualification	93
12.4. Approches de la validation des procédés	94
12.5. Programme de validation des procédés	94
12.6. Revue périodique des systèmes validés	95
12.7. Validation des nettoyages	95

12.8. Validation des méthodes analytiques	96
13. MAITRISE DES MODIFICATIONS	97
14. REFUS ET REUTILISATION DES MATIERES	98
14.1. Refus	98
14.2. Retraitement standard	98
14.3. Retraitement spécifique	98
14.4. Récupération des matières et des solvants	98
14.5. Retours	99
15. RECLAMATIONS ET RAPPELS	100
16. FABRICANTS SOUS CONTRAT (INCLUANT LES LABORATOIRES)	101
17. AGENTS, COURTIER, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS	102
17.1. Domaine d'application	102
17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués	102
17.3. Management de la qualité	102
17.4. Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires	102
17.5. Stabilité	102
17.6. Transmission de l'information	103
17.7. Traitement des réclamations et des rappels	103
17.8. Traitement des retours	103
18. DISPOSITIONS SPECIFIQUES POUR LES SUBSTANCES ACTIVES FABRIQUEES PAR CULTURE CELLULAIRE / FERMENTATION	104
18.1. Généralités	104
18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements	105
18.3. Culture cellulaire / Fermentation	105
18.4. Récolte, isolement et purification	106
18.5. Etapes d'élimination / d'inactivation virale	106
19. SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES EN ESSAIS CLINIQUES	108
19.1. Généralités	108
19.2. Qualité	108
19.3. Equipements et installations	108
19.4. Contrôle des matières premières	108
19.5. Production	110
19.6. Validation	110
19.7. Modifications	110
19.8. Contrôle en laboratoire	110
19.9. Documentation	110

1. INTRODUCTION

Ces bonnes pratiques sont issues de la partie II du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, elle-même issue du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH).

1.1. Objectif

Ces bonnes pratiques sont destinées à fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité. Elles sont également destinées à fournir une aide pour s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir.

Dans ces bonnes pratiques, la "fabrication" inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés. Le terme "doit" indique les recommandations qui sont supposées être suivies, à moins de démontrer qu'elles ne sont pas applicables, qu'elles sont complétées par les lignes directrices particulières des BPF, ou qu'elles sont remplacées par d'autres mesures apportant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent.

Ces bonnes pratiques ne couvrent ni les aspects relatifs à la sécurité du personnel engagé en fabrication, ni ceux relatifs à la protection de l'environnement. Le respect de ces législations relève de la responsabilité du fabricant.

Ces bonnes pratiques ne sont pas destinées à définir des exigences pour un enregistrement, ni à modifier celles de la Pharmacopée. Elles n'affectent pas les prérogatives de l'autorité compétente à établir des exigences spécifiques pour un enregistrement concernant les substances actives, dans le cadre des autorisations de fabrication et de mise sur le marché de médicaments. Tous les engagements pris dans les dossiers d'enregistrement doivent être respectés.

1.2. Champ d'application

Ces bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Elles s'appliquent à la fabrication des substances actives stériles seulement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation. La stérilisation et les procédés aseptiques sur les substances actives stériles ne sont pas couverts. Ils doivent être réalisés conformément aux principes des bonnes pratiques tels que décrits dans la directive 2003/94/CE et détaillées dans la partie I du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et son annexe 1.

Dans le cas des ectoparasitocides vétérinaires, d'autres standards que ceux de ces bonnes pratiques assurant que la matière est de qualité appropriée, peuvent être utilisés.

Ces bonnes pratiques excluent le sang total et le plasma car la directive 2002/98/CE et les exigences techniques explicitant cette directive fixent les exigences détaillées pour la collecte et le contrôle du sang. Cependant, elles incluent les substances actives qui sont produites en utilisant le sang ou le plasma comme matières premières. Enfin, ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux médicaments en vrac. Elles s'appliquent à toutes les autres matières premières actives soumises à toutes les dérogations décrites dans les annexes du guide des BPF, en particulier les annexes 2 et 7 dans lesquelles peuvent figurer des indications supplémentaires pour certains types de substances actives.

Le chapitre 17 de ces bonnes pratiques fournit un guide aux opérateurs qui, notamment, distribuent ou stockent des substances actives ou des intermédiaires. Ce guide est développé dans les lignes directrices concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des

substances actives des médicaments à usage humain introduits à l'article 47 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil.

Le chapitre 19 de ces bonnes pratiques fournit un guide qui s'applique seulement à la fabrication des substances actives utilisées pour la production de médicaments pour essais cliniques, en notant cependant que son application dans ce cas, bien que recommandée, n'est pas exigée.

Une matière première de départ d'une substance active est une matière première, un intermédiaire ou une substance active qui est utilisée pour la production d'une substance active et qui est incorporée comme fragment structural significatif de cette substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Normalement, les matières premières de départ d'une substance active ont une structure et des propriétés chimiques définies.

Le fabricant doit préciser à l'issue d'une étude documentée le point à partir duquel la production de la substance active débute. Pour les procédés de synthèse, il est défini comme le point à partir duquel les matières premières de départ de la substance active sont introduites dans le procédé. Pour les autres procédés (par exemple, pour la fermentation, l'extraction, la purification, etc.), cette étude doit être conduite au cas par cas. Le tableau 1 ci-après fournit un guide pour déterminer le point à partir duquel une matière première de départ est normalement introduite dans le procédé.

A partir de ce point, les BPF appropriées telles que définies dans ces bonnes pratiques doivent être appliquées aux étapes de fabrication de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Ceci inclut la validation des étapes critiques du procédé définies comme ayant un impact sur la qualité de la substance active. Cependant, le fait qu'un fabricant choisisse de valider une étape du procédé ne définit pas nécessairement cette étape comme étant critique.

Les bonnes pratiques doivent en principe être appliquées aux étapes indiquées en gras dans le tableau 1. Cela n'implique pas nécessairement que toutes les étapes indiquées soient mises en œuvre. La rigueur d'application des BPF pour la fabrication d'une substance active doit s'accroître en principe au cours du procédé des premières étapes aux dernières étapes, la purification et le conditionnement. Les traitements physiques des substances actives tels que la granulation, l'enrobage ou l'ajustement de la granulométrie (par exemple, le broyage, la micronisation) doivent être réalisés en suivant au moins les standards de ces bonnes pratiques. Ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux étapes précédant la première introduction des matières définies comme matières premières de départ de la substance active.

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme "substance active" est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable avec le terme "principe actif pharmaceutique". Le glossaire du chapitre 20 ne doit être appliqué que dans le contexte des bonnes pratiques relatives à la fabrication des substances actives.

Tableau 1: Application de ces bonnes pratiques à la fabrication des substances actives

Type de fabrication	Application de ces bonnes pratiques aux étapes (indiquées en gras) utilisées dans ce type de fabrication				
Fabrication chimique	Production de la matière première de départ de la substance active	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Production de (des) l'intermédiaire(s)	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives issues de sources animales	Collecte d'organes, de liquides ou de tissus	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives extraites de sources végétales	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiales	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Extraits de plantes utilisés comme substance active	Collecte des plantes	Découpe et extraction(s) initiales		Extraction supplémentaire	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives composés de plantes broyées ou pulvérisées	Collecte des plantes et / ou culture et récolte	Découpe / broyage			Traitements physiques et conditionnement
Biotechnologie: fermentation / culture cellulaire	Constitution d'une banque de cellules souches et d'une banque de cellules de travail	Entretien de la banque de cellules de travail	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Fermentation classique pour la production d'une substance active	Constitution d'une banque de cellules	Entretien de la banque de cellules	Introduction des cellules pour la fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Exigences croissantes des BPF ----- > ----- > ----- > ----- > ----- > ----- > ----- > ----- >					

2. MANAGEMENT DE LA QUALITE

2.1. Principes

- 2.10 La qualité doit être de la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication.
- 2.11 Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication concerné.
- 2.12 Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.
- 2.13 Il doit exister une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation.
- 2.14 Les personnes autorisées à libérer les intermédiaires et les substances actives doivent être spécifiées.
- 2.15 Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées.
- 2.16 Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions.
- 2.17 Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation (par exemple, libération sous quarantaine telle que décrite au point 10.20, ou utilisation de matières premières ou d'intermédiaires dans l'attente de leur complète évaluation).
- 2.18 Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant (par exemple, les réclamations relatives à la qualité, les rappels, les mesures réglementaires, etc.).
- 2.19 Afin d'atteindre l'objectif qualité de manière fiable, il doit y avoir un système qualité exhaustif et correctement mis en œuvre incorporant les bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité.

2.2. Gestion du risque qualité

- 2.20 La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité de la substance active. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.
- 2.21 Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :
- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active ;

- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la partie III du guide des bonnes pratiques de fabrication.

2.3. Responsabilités de l'unité qualité

2.30 L'unité qualité doit être impliquée dans tous les sujets en rapport avec la qualité.

2.31 L'unité qualité doit revoir et approuver tous les documents appropriés en rapport avec la qualité.

2.32 Les principales responsabilités de l'unité qualité indépendante ne doivent pas être déléguées. Ces responsabilités doivent être définies par écrit et doivent inclure, notamment :

1. La libération ou le refus de toutes les substances actives. La libération ou le refus de tous les intermédiaires pour une utilisation hors du contrôle du fabricant ;
2. La mise en place d'un système de libération ou de refus des matières premières, des intermédiaires, des articles de conditionnement et d'étiquetage ;
3. La revue des dossiers de production de lot et des enregistrements du laboratoire de contrôle pour les étapes critiques du procédé, avant la libération des lots pour distribution ;
4. La vérification que les écarts critiques font l'objet d'une enquête et sont solutionnés ;
5. L'approbation de toutes les spécifications et des instructions de production dans le dossier maître ;
6. L'approbation de toutes les procédures qui ont un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives ;
7. La vérification que les audits internes (auto-inspections) sont bien réalisés ;
8. L'approbation des contrats de fabrication en sous-traitance des intermédiaires et des substances actives ;
9. L'approbation des modifications qui ont un impact potentiel sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives ;
10. La revue et l'approbation des protocoles et des rapports de validation ;
11. La vérification que les réclamations en rapport avec la qualité font l'objet d'une enquête et sont solutionnées ;
12. La vérification que des systèmes efficaces sont utilisés pour la maintenance et l'étalonnage des équipements critiques ;
13. La vérification que les matières sont contrôlées de manière appropriée et que les résultats sont enregistrés ;
14. La vérification que des données de stabilité permettent de justifier les dates de recontrôle ou de péremption et les conditions particulières de stockage des substances actives et / ou des intermédiaires si nécessaire ;
15. La réalisation de revues de qualité par produit (telles que définies au point 2.5).

2.4. Responsabilités des activités de production

Les responsabilités pour les activités de production doivent être définies par écrit et doivent inclure, notamment :

1. La préparation, la revue, l'approbation et la distribution des instructions pour la production des intermédiaires ou des substances actives conformément à des procédures écrites ;
2. La production des substances actives et le cas échéant, des intermédiaires conformément à des instructions préalablement approuvées ;
3. La revue de tous les dossiers de production de lot et la vérification qu'ils sont complets et signés ;
4. La vérification que tous les écarts sont enregistrés et évalués, que les écarts critiques font l'objet d'une enquête dont les conclusions sont enregistrées ;
5. La vérification que les locaux sont propres et le cas échéant, désinfectés ;
6. La vérification que les étalonnages nécessaires sont réalisés et les enregistrements correspondants conservés ;
7. La vérification que les locaux et les équipements sont entretenus et les enregistrements correspondants conservés ;
8. La vérification que les protocoles et les rapports de validation sont revus et approuvés ;
9. L'évaluation des propositions de modification relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ;
10. La vérification que les locaux et les équipements nouveaux, et le cas échéant modifiés, sont qualifiés.

2.5. Audits internes (auto-inspections)

- 2.50 Afin de vérifier la conformité des substances actives aux principes de BPF, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé.
- 2.51 Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management de la société. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de façon opportune et efficace.

2.6. Revue de qualité produit

- 2.60 Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an et inclure au minimum :
- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;
 - une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
 - une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;
 - une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;
 - une revue des résultats des études de stabilité ;

- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;
- une revue de l'efficacité des actions correctives.

2.61 Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en œuvre de telles actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de manière opportune et efficace.

3. PERSONNEL

3.1. Qualification du personnel

- 3.10 La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriées.
- 3.11 Les responsabilités de toutes les personnes engagées dans la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être spécifiées par écrit.
- 3.12 Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être périodiquement évaluées.

3.2. Hygiène du personnel

- 3.20 Le personnel doit avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.
- 3.21 Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.
- 3.22 Le personnel doit éviter tout contact direct avec les intermédiaires et les substances actives.
- 3.23 Fumer, manger, boire, mâcher ainsi que stocker de la nourriture doit être limité à certaines zones spécifiées et séparées des locaux de fabrication.
- 3.24 Le personnel souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant une ou des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps ne doit pas être engagé dans des activités de fabrication pouvant compromettre la qualité des substances actives. Toute personne présentant manifestement à un moment donné (soit à l'issue d'un examen médical ou d'un constat de sa hiérarchie) une maladie, une ou des lésions ouvertes doit être exclue des activités de fabrication dans lesquelles son état de santé pourrait nuire à la qualité des substances actives, jusqu'à ce que son état de santé redevienne normal ou que le personnel médical qualifié détermine que sa réintégration est sans danger pour la sécurité ou la qualité de la substance active.

3.3. Consultants

- 3.30 Les consultants des organismes de conseil pour la fabrication et le contrôle des intermédiaires et des substances actives doivent avoir acquis, par leur formation initiale, par leur formation complémentaire et par leur expérience, une qualification suffisante pour formuler des avis sur les sujets pour lesquels ils ont été retenus.
- 3.31 Le nom, l'adresse, les qualifications et la nature des prestations réalisées par ces consultants doivent être enregistrés.

4. BATIMENTS ET INSTALLATIONS

4.1. Conception et construction

- 4.10 Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. Les installations doivent aussi être conçues pour réduire au minimum les risques de contamination. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour un intermédiaire ou une substance active, les installations doivent aussi être conçues pour limiter l'exposition à des contaminants microbiologiques indésirables, si nécessaire.
- 4.11 Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination.
- 4.12 Lorsque l'équipement lui-même (par exemple les systèmes clos ou confinés) apporte de par sa conception une protection suffisante pour le produit, celui-ci peut être implanté à l'extérieur.
- 4.13 Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux et les installations doivent être conçus de manière à éviter les confusions ou la contamination.
- 4.14 Il doit exister des zones identifiées ou un autre système maîtrisé pour réaliser les activités suivantes :
- la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières entrantes en attendant leur libération ou leur refus ;
 - la quarantaine avant la libération ou le refus des intermédiaires et des substances actives ;
 - l'échantillonnage des intermédiaires et des substances actives ;
 - le stockage des matières refusées en attente de décision (par exemple, retour, retraitement ou destruction) ;
 - le stockage des matières libérées ;
 - les opérations de production ;
 - les opérations de conditionnement et d'étiquetage ;
 - les opérations de contrôle en laboratoire.
- 4.15 Des installations sanitaires propres et adaptées doivent être mises à disposition du personnel. Ces installations sanitaires doivent être équipées avec de l'eau froide et chaude si nécessaire, du savon ou des détergents, des sèche-mains à air ou des essuie-mains à usage unique. Les installations sanitaires doivent être séparées des zones de fabrication tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent être mis à disposition, le cas échéant.
- 4.16 Les laboratoires et les opérations associées doivent être normalement séparés des zones de production. Certains laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les contrôles en cours de procédé, peuvent être situés dans les aires de production, dans la mesure où les opérations de production n'ont pas d'impact sur la précision des mesures réalisées au laboratoire, et dans la mesure où les opérations de contrôle en laboratoire n'ont pas d'impact sur le procédé de production de l'intermédiaire ou de la substance active.

4.2. Utilités

- 4.20 Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles.
- 4.21 Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement.
- 4.22 Lorsque de l'air recyclé alimente les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.
- 4.23 La tuyauterie fixe doit être identifiée de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. La tuyauterie doit être implantée de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.
- 4.24 Les canalisations d'effluents doivent être de taille adaptée et munies d'un siphon ou d'un dispositif anti-retour, le cas échéant.

4.3. Eau

- 4.30 Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son utilisation prévue.
- 4.31 En l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.
- 4.32 Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et / ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour la qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, pour le dénombrement des germes indésirables et / ou pour la concentration en endotoxines.
- 4.33 Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé avec des seuils d'action appropriés.
- 4.34 Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile prétend ou revendique qu'elle peut être utilisée dans un procédé ultérieur pour la fabrication d'un médicament (produit de santé) stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables, et pour sa concentration en endotoxines.

4.4. Confinement

- 4.40 Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et / ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la

production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.

- 4.41 Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique sont mises en œuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques) à moins que des procédures validées d'inactivation et / ou de nettoyage ne soient établies et suivies.
- 4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc... lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre.
- 4.43 Aucune activité de production (y compris les opérations de pesée, de broyage, de conditionnement) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques telles que les herbicides et les pesticides ne doit être réalisée dans les locaux, et / ou avec les équipements utilisés pour la production des substances actives. Le stockage et la manutention de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés de ceux des substances actives.

4.5. Eclairage

- 4.50 Toutes les zones de fabrication doivent être équipées d'un éclairage approprié afin de faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon déroulement des opérations.

4.6. Eaux usées et rejets

- 4.60 Les eaux usées, les rejets et autres déchets (par exemple, les sous-produits de fabrication, solides, liquides, ou gazeux), à l'intérieur et en provenance des bâtiments, ou dans leur environnement immédiat, doivent être évacués de manière appropriée en toute hygiène et sécurité. Les réservoirs et / ou les tuyauteries utilisés pour les rejets doivent être clairement identifiés.

4.7. Hygiène et entretien

- 4.70 Les bâtiments utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être convenablement entretenus, réparés et maintenus propres.
- 4.71 Des procédures écrites doivent être établies, attribuant la responsabilité de l'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits utilisés pour le nettoyage des bâtiments et des installations.
- 4.72 Si nécessaire, des procédures écrites doivent également être établies pour l'utilisation des rodenticides, des insecticides, des fongicides, des produits de fumigation, des produits nettoyants et décontaminants adaptés à la prévention de la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement et d'étiquetage, des intermédiaires et des substances actives.

5. EQUIPEMENTS DE FABRICATION

5.1. Conception et construction

- 5.10 Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur décontamination (si nécessaire) et à leur entretien.
- 5.11 Les équipements doivent être conçus de telle manière que les surfaces en contact avec les matières premières, les intermédiaires ou les substances actives, n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.
- 5.12 Les équipements de production doivent être utilisés seulement à l'intérieur des limites opératoires de leur qualification.
- 5.13 Les équipements principaux (par exemple, les réacteurs, les réservoirs de stockage) et les tuyauteries fixes utilisés pour la production d'un intermédiaire ou d'une substance active doivent être identifiés de manière appropriée.
- 5.14 Aucune substance utilisée pour la mise en œuvre d'un équipement, telle que lubrifiant ou fluide caloporteur, ne doit entrer en contact avec les intermédiaires ou les substances actives si elle peut altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères. Tout écart à ce principe doit être évalué, afin de s'assurer qu'il ne porte pas préjudice à l'utilisation d'une matière. Chaque fois que cela est possible, des lubrifiants ou des huiles de qualité alimentaire doivent être utilisés.
- 5.15 Des équipements fermés ou confinés doivent être utilisés chaque fois que cela est nécessaire. Lorsqu'un équipement ouvert est utilisé, ou qu'un équipement est ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour réduire au minimum le risque de contamination.
- 5.16 Pour les équipements et les installations critiques, des plans doivent être disponibles et maintenus à jour (par exemple, plan de l'instrumentation et des utilités).

5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

- 5.20 Des procédures (incluant l'attribution des responsabilités) et un planning doivent être établis pour la maintenance préventive des équipements.
- 5.21 Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :
- l'attribution des responsabilités pour le nettoyage des équipements ;
 - le planning de nettoyage avec, si nécessaire, le planning de décontamination ;
 - une description complète des méthodes et des matières utilisées, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements ;
 - le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ;
 - les instructions pour l'élimination ou l'oblitération de l'identification du lot précédent ;
 - les instructions pour la protection des équipements propres contre la contamination avant leur utilisation ;

- l'inspection de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si cela est réalisable ;
 - la détermination du temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du procédé et le nettoyage des équipements, le cas échéant.
- 5.22 Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés, et si nécessaire, décontaminés ou stérilisés afin de prévenir la contamination ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.
- 5.23 Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une campagne de production de lots successifs du même intermédiaire ou de la même substance active, l'équipement doit être nettoyé à intervalles appropriés pour prévenir l'accumulation et le report de contaminants (par exemple, des produits de dégradation ou un niveau indésirable de micro-organismes).
- 5.24 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.
- 5.25 Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés.
- 5.26 Les équipements doivent être identifiés quant à leur contenu et leur statut de propreté par des moyens appropriés.

5.3. Étalonnage

- 5.30 Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi.
- 5.31 Les étalonnages des appareils doivent être réalisés en utilisant des standards de référence raccordés à des standards certifiés, s'ils existent.
- 5.32 Les enregistrements de ces étalonnages doivent être conservés.
- 5.33 Le statut d'étalonnage des équipements critiques doit être connu et vérifiable.
- 5.34 Les instruments non conformes à leurs critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.
- 5.35 Les écarts constatés aux critères d'étalonnage approuvés sur des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête, afin de déterminer s'ils ont pu avoir un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives fabriqués en utilisant ces instruments depuis leur dernier étalonnage conforme.

5.4. Systèmes informatisés

- 5.40 Les systèmes informatisés concernés par les BPF doivent être validés. L'importance et l'étendue de la validation dépendent de la diversité, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.
- 5.41 Une qualification d'installation et une qualification opérationnelle appropriées doivent apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des travaux qui leurs sont demandés.
- 5.42 Les logiciels du marché qui ont été qualifiés ne demandent pas le même niveau de vérification. Lorsqu'un système existant n'a pas été validé lors de son installation, une validation rétrospective peut être réalisée si la documentation appropriée est disponible.

- 5.43 Les systèmes informatisés doivent avoir des moyens de contrôle suffisants afin de prévenir tout accès ou toute modification de données sans autorisation. Des contrôles doivent exister pour éviter l'omission de données (par exemple, coupure du système et données non saisies). Toute modification effectuée sur les données doit être enregistrée et spécifier l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée.
- 5.44 Des procédures écrites doivent être disponibles pour l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.
- 5.45 En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.
- 5.46 Les incidents en rapport avec les systèmes informatisés qui pourraient affecter la qualité des intermédiaires ou des substances actives, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats des contrôles, doivent être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.
- 5.47 Les modifications d'un système informatisé doivent être réalisées selon une procédure de modification et doivent être formellement autorisées, documentées et testées. Des enregistrements de toutes les modifications doivent être conservés, y compris les modifications et les mises à jour réalisées sur les matériels et sur les logiciels ainsi que sur tout autre élément critique du système. Ces enregistrements doivent démontrer que le système est maintenu sous un statut validé.
- 5.48 Lorsque des pannes ou des défaillances du système peuvent entraîner une perte définitive des enregistrements, un système de sauvegarde doit être en place. Un moyen d'assurer la protection des données doit être en place pour tous les systèmes informatisés.
- 5.49 Les données peuvent être enregistrées par un second dispositif en plus du système informatisé.

6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS

6.1. Système documentaire et spécifications

- 6.10 Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. De tels documents peuvent être sous forme papier ou électronique.
- 6.11 L'émission, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent être maîtrisés avec la conservation de l'historique des révisions.
- 6.12 Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés (par exemple, l'historique des rapports de développement, les rapports d'industrialisation, les rapports de transfert de technologie, les rapports de validation, l'enregistrement des formations, les dossiers de fabrication, de contrôle et de distribution). La durée de conservation de ces documents doit être spécifiée.
- 6.13 Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins 3 ans après la distribution complète du lot.
- 6.14 Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine.
- 6.15 Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables.
- 6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme, soit d'originaux ou de copies conformes, tels que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents d'origine. Lorsque des techniques de réduction telles que les microfilms ou l'enregistrement électronique sont utilisées, des équipements de restitution appropriés et des moyens de réalisation de copies sur support papier doivent être facilement accessibles.
- 6.17 Des spécifications doivent être établies et documentées pour les matières premières, les intermédiaires si nécessaire, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. De plus, des spécifications peuvent être nécessaires pour certaines autres matières, telles que les adjuvants de procédés, les garnitures / joints d'étanchéité, ou d'autres matières utilisées lors de la production des intermédiaires ou des substances actives qui pourraient avoir un impact critique sur leur qualité. Des critères d'acceptation doivent être établis et documentés pour les contrôles en cours de procédé.
- 6.18 Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées et sécurisées.

6.2. Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements

- 6.20 Les enregistrements de l'utilisation, du nettoyage, de la décontamination et / ou de la stérilisation et de l'entretien des principaux équipements, doivent mentionner la date,

l'heure (si nécessaire), le produit et le numéro de chaque lot fabriqué dans ces équipements, ainsi que la personne ayant réalisé le nettoyage ou l'entretien.

- 6.21 Lorsque des équipements sont dédiés à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active, alors les enregistrements individuels de l'utilisation des équipements ne sont pas nécessaires si la traçabilité de l'enchaînement des lots d'intermédiaire ou de la substance active est assurée. En cas d'utilisation d'équipements dédiés, les enregistrements de leur nettoyage, de leur entretien et de leur utilisation, peuvent être intégrés aux dossiers de lots ou conservés séparément.

6.3. Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage

- 6.30 Des enregistrements doivent être conservés comprenant :

- le nom du fabricant, l'identité et la quantité de chaque livraison pour chaque lot de matière première, d'intermédiaire ou d'article de conditionnement et d'étiquetage pour les substances actives, le nom du fournisseur, le ou les numéros de contrôle du fournisseur, s'ils sont connus, ou tout autre numéro d'identification, le numéro attribué à la réception, et la date de réception ;
- les résultats de tous les contrôles et de toutes les vérifications effectuées, avec leurs conclusions ;
- les enregistrements traçant l'utilisation des matières ;
- la documentation de la vérification de la conformité à des spécifications établies pour les articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives ;
- la décision définitive concernant les articles refusés : matières premières, intermédiaires, articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives.

- 6.31 Des spécimens approuvés d'étiquettes doivent être conservés afin de les comparer aux étiquettes émises.

6.4. Instructions du dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle)

- 6.40 Afin d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre, des instructions pour chaque intermédiaire et substance active doivent être préparées sur un document maître, datées et signées par une personne et vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une personne de l'unité qualité.

- 6.41 Le dossier maître de production doit comprendre :

- le nom de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué(é) avec un code de référence identifiant le document, si cela est applicable ;
- une liste complète des matières premières et des intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment spécifiques pour identifier toute caractéristique particulière de leur qualité ;
- un état précis des quantités ou des proportions de chaque matière première ou intermédiaire à utiliser, en précisant les unités de mesure ; lorsque la quantité n'est pas fixée, son calcul pour chaque taille de lot ou pour chaque partie de la production doit être inclus ; toute variation par rapport à ces quantités doit être mentionnée lorsque cela est justifié ;
- le lieu de production et les principaux équipements utilisés ;
- les instructions détaillées de production, avec :
 - les séquences à suivre,

- les fourchettes des paramètres du procédé à respecter,
- les instructions d'échantillonnage et de contrôle en cours de procédé, avec leurs critères d'acceptation si nécessaire,
- les durées limites pour la réalisation de chaque étape du procédé et / ou pour le procédé complet, si nécessaire, et
- les fourchettes de rendement attendu aux étapes appropriées du procédé ou à des temps donnés du procédé ;
- si nécessaire, les indications particulières à suivre et les précautions à prendre, ou leurs références documentaires ;
- les instructions de stockage de l'intermédiaire ou de la substance active pour assurer l'aptitude à leur utilisation, en incluant les articles de conditionnement et d'étiquetage, les conditions particulières de stockage, avec si nécessaire des durées limites.

6.5. Dossiers de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lots)

- 6.50 Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. Le dossier de production de lot doit être vérifié avant son émission, afin de s'assurer qu'il s'agit de la version correcte et d'une reproduction fidèle et lisible des instructions appropriées du dossier maître de production. Lorsque le dossier de production de lot est préparé à partir d'un document différent du dossier maître, ce document doit inclure une référence au dossier maître de production en cours.
- 6.51 Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du produit avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot final.
- 6.52 L'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :
- les dates, et le cas échéant, les horaires ;
 - l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sècheurs, les broyeurs, etc.) ;
 - l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
 - les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;
 - tout échantillonnage effectué ;
 - les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;
 - les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ;
 - les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ;
 - la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;
 - une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;

- tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (lorsque cela est approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ;
- les résultats des contrôles de libération.

6.53 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou les non-conformités aux spécifications d'un lot d'intermédiaire ou de substance active. L'enquête doit s'étendre aux autres lots qui pourraient être concernés par la non-conformité ou l'écart en question.

6.6. Enregistrements des contrôles de laboratoire

6.60 Les enregistrements des contrôles de laboratoire doivent contenir toutes les données issues de tous les contrôles réalisés pour s'assurer de la conformité aux spécifications et aux normes, y compris les examens et les dosages, comme suit :

- une description des échantillons réceptionnés pour les contrôles, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon, et si nécessaire la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été réceptionné pour le contrôle ;
- l'énoncé ou la référence de chaque méthode de contrôle utilisée ;
- un relevé du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque contrôle tel que décrit dans la méthode ; les données ou la référence de la préparation et du contrôle des standards de référence, des réactifs et des solutions de référence ;
- un enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque contrôle, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoires, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot spécifiquement contrôlés ;
- un enregistrement de tous les calculs réalisés au cours du contrôle, où sont notamment indiqués, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
- un état de tous les résultats des contrôles et de leur comparaison aux critères d'acceptation établis ;
- la signature de la personne qui a effectué chaque contrôle avec la date de réalisation ;
- la date et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et ont été revus pour leur exactitude et leur conformité aux normes établies.

6.61 Des enregistrements complets doivent également être conservés pour :

- toute modification apportée à une méthode analytique établie ;
- l'étalonnage périodique des instruments de laboratoire, des appareils, des sondes et des appareils d'enregistrement ;
- tous les essais de stabilité effectués sur les substances actives ;
- toutes les investigations réalisées sur les non-conformités aux spécifications.

6.7. Revue des dossiers de production de lot

6.70 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la revue et l'approbation des dossiers de production et de contrôles en laboratoire des lots, y compris pour le

conditionnement et l'étiquetage, afin de déterminer la conformité de l'intermédiaire ou de la substance active aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot.

- 6.71 Pour les étapes critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots doivent être revus et approuvés par l'unité qualité, avant la libération ou la distribution de chaque lot de substance active. Pour les étapes non critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle des lots en laboratoire peuvent être revus par le personnel qualifié de production, ou par d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité qualité.
- 6.72 Tout rapport relatif à un écart, une enquête, ou une non-conformité aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot ne soit libéré.
- 6.73 L'unité qualité peut déléguer à l'unité de production la responsabilité et l'autorité pour libérer les intermédiaires, exceptés pour ceux qui sont expédiés hors du contrôle du fabricant.

7. GESTION DES MATIERES

7.1. Maîtrise globale

- 7.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des matières.
- 7.11 Les fabricants d'intermédiaires et / ou de substances actives doivent disposer d'un système d'évaluation des fournisseurs de matières critiques.
- 7.12 Les matières doivent être achetées selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur ou des fournisseurs approuvés par l'unité qualité.
- 7.13 Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus du fabricant d'intermédiaire et / ou de substance active.
- 7.14 Le changement de la source d'approvisionnement d'une matière première critique doit être traité selon le chapitre 13, Maîtrise des modifications.

7.2. Réception et quarantaine

- 7.20 Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation.
- 7.21 Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, contrôlées si nécessaire, et libérées. Des procédures doivent être disponibles pour éviter toute erreur de déchargement des matières réceptionnées dans les stocks existants.
- 7.22 Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :
- un certificat de lavage ;
 - le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
 - un audit du fournisseur.
- 7.23 Les réservoirs de stockage et leurs collecteurs associés, leurs lignes de remplissage et de soutirage, doivent être identifiés de manière appropriée.
- 7.24 Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant, ou ensemble de contenants de matière. Ce numéro doit être utilisé lors de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.

7.3. Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production

- 7.30 Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point 7.32. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.

- 7.31 L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, à minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.
- 7.32 Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée.
- 7.33 Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.
- 7.34 L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.
- 7.35 Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

7.4. Stockage

- 7.40 Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.
- 7.41 Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.
- 7.42 Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.
- 7.43 Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.
- 7.44 Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication.

7.5. Réévaluation

- 7.50 Les matières doivent être réévaluées si nécessaire pour déterminer si elles sont encore propres à être utilisées (par exemple, après un stockage prolongé ou après une exposition à la chaleur ou à l'humidité).

8. PRODUCTION ET CONTROLES EN COURS DE PROCEDURE

8.1. Opérations de production

- 8.10 Les matières premières utilisées pour la production des intermédiaires et des substances actives doivent être pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'affectent pas leur aptitude à être utilisées. Les balances et les appareils de mesure doivent être d'une précision adaptée à leur utilisation prévue.
- 8.11 Lorsqu'une matière est fractionnée pour une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le contenant qui reçoit la matière doit être adapté et identifié de telle sorte que les informations suivantes soient disponibles :
- le nom de la matière et / ou le code de l'article ;
 - le numéro de réception ou de contrôle ;
 - le poids ou la mesure de la matière dans le nouveau contenant ;
 - la date de réévaluation ou de recontrôle si nécessaire.
- 8.12 Les opérations critiques de pesée, de mesure, ou de fractionnement doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant leur utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier de lot pour l'intermédiaire ou la substance active prévu(e).
- 8.13 Toutes les autres activités critiques doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent.
- 8.14 Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés.
- 8.15 Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.
- 8.16 Le statut d'utilisation des principaux équipements doit être indiqué, soit directement sur chacun d'entre eux, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de contrôle informatisés, ou par d'autres moyens.
- 8.17 Les matières à retraiter de façon standard ou spécifique doivent être gérées de manière à éviter toute utilisation non autorisée.

8.2. Durées limites

- 8.20 Lorsque des durées limites sont fixées dans les instructions du dossier maître de production comme indiqué au point 6.41, ces durées limites doivent être respectées pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives. Les écarts doivent être documentés et évalués. Les durées limites peuvent être inadéquates lorsque le procédé vise à atteindre une valeur cible (par exemple, lors d'un ajustement de pH, lors d'une hydrogénation ou lors d'un séchage avec une spécification prédéterminée) car la fin des réactions ou des étapes de procédé est déterminée par des échantillonnages et des contrôles en cours de procédé.
- 8.21 Les intermédiaires conservés pour être utilisés dans des procédés ultérieurs doivent être stockés dans des conditions appropriées qui maintiennent leur aptitude à l'utilisation.

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

- 8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.
- 8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles, peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé, et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).
- 8.32 Les contrôles en cours de procédé critiques (et les suivis de procédé critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité.
- 8.33 Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité, ou les unités qualité. Tous les contrôles et les résultats doivent être complètement documentés comme une partie intégrante du dossier de lot.
- 8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage pour les matières, les intermédiaires et les substances actives en cours de procédé. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.
- 8.35 L'échantillonnage en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour prévenir la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.
- 8.36 Des enquêtes sur les non-conformités aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé qui sont réalisés dans le but de surveiller et / ou d'ajuster le procédé.

8.4. Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives

- 8.40 Dans le cadre de ce document, le mélange est défini comme le procédé combinant des matières à l'intérieur des mêmes spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Le mélange en cours de procédé de fractions d'un même lot (par exemple, la récupération de plusieurs charges d'essoreuse à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison des fractions de plusieurs lots pour un traitement ultérieur, est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme un mélange.
- 8.41 Des lots non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but de répondre aux spécifications. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été contrôlé individuellement et trouvé conforme aux spécifications appropriées, avant d'être mélangé.
- 8.42 Les opérations acceptables de mélange incluent notamment :
- le mélange de petits lots pour augmenter la taille de lot ;

- le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.
- 8.43 Les procédés de mélange doivent être correctement maîtrisés et documentés, et le lot issu du mélange doit être contrôlé pour sa conformité aux spécifications établies si nécessaire.
- 8.44 Le dossier de lot du procédé de mélange doit permettre d'établir la traçabilité amont vers les lots individuels qui constituent le mélange.
- 8.45 Lorsque les caractéristiques physiques de la substance active sont critiques (par exemple, une substance active destinée à être utilisée dans des formes orales solides ou dans des suspensions), les opérations de mélange doivent être validées pour démontrer l'homogénéité des lots mélangés. La validation doit inclure le contrôle des caractéristiques critiques de la substance active (par exemple, sa répartition granulométrique, sa densité apparente et sa densité après tassement) qui peuvent être affectées par le procédé de mélange.
- 8.46 Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.
- 8.47 La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou queue de lot le plus ancien présent dans le mélange.

8.5. Maîtrise de la contamination

- 8.50 Un report de matière résiduelle sur les lots successifs d'un même intermédiaire ou d'une même substance active peut s'effectuer lorsqu'il existe un contrôle approprié. Les exemples incluent les résidus adhérents à la paroi d'un microniseur, la couche résiduelle de cristaux humides restant dans le bol d'une essoreuse après vidange et la vidange incomplète des fluides ou des cristaux d'une cuve de fabrication après transfert de la matière vers l'étape suivante du procédé. De tels reports d'un lot sur l'autre ne doivent pas engendrer d'accumulation de produits de dégradation ou de contamination microbiologique, qui pourraient altérer défavorablement le profil d'impuretés établi de la substance active.
- 8.51 Les opérations de production doivent être réalisées de manière à prévenir la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières.
- 8.52 Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions doivent être prises pour éviter leur contamination.

9. CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE D'IDENTIFICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES INTERMEDIAIRES

9.1. Généralités

- 9.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et / ou le contrôle, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et d'étiquetage.
- 9.11 Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas.
- 9.12 Des enregistrements doivent être conservés pour chaque livraison d'étiquettes et d'articles de conditionnement, indiquant la réception, l'examen ou le contrôle, et s'ils ont été acceptés ou refusés.

9.2. Articles de conditionnement

- 9.20 Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.
- 9.21 Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.
- 9.22 Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés selon des procédures documentées, et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

9.3. Emission et contrôle des étiquettes

- 9.30 L'accès au stock des étiquettes doit être limité au seul personnel autorisé.
- 9.31 Des procédures doivent être utilisées pour réconcilier les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées, et pour évaluer les écarts trouvés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. De tels écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, approuvées par l'unité qualité.
- 9.32 Toutes les étiquettes excédentaires portant des numéros de lot, ou d'autres indications relatives au lot, doivent être détruites. Les étiquettes retournées doivent être conservées et stockées de manière à éviter tout mélange et à permettre une identification correcte.
- 9.33 Les étiquettes obsolètes et périmées doivent être détruites.
- 9.34 Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être contrôlés afin de s'assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot.
- 9.35 Les étiquettes imprimées émises pour un lot doivent être soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications du dossier maître de production. Les résultats de ces examens doivent être documentés.
- 9.36 Une étiquette imprimée représentative de celles utilisées doit être incluse dans le dossier de production de lot.

9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage

- 9.40 Il doit exister des procédures documentées conçues pour assurer que des articles de conditionnement et des étiquettes corrects sont utilisés.
- 9.41 Les opérations d'étiquetage doivent être étudiées pour prévenir les confusions. Il doit exister une séparation physique ou spatiale entre les opérations mettant en œuvre d'autres intermédiaires ou substances actives.
- 9.42 Les étiquettes utilisées sur les contenants d'intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d'identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active.
- 9.43 Lorsque l'intermédiaire ou la substance active est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l'adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport, et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l'étiquette. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.
- 9.44 Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent être inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s'assurer que toutes les matières non nécessaires pour les opérations suivantes ont été retirées. Cette inspection doit être enregistrée dans les dossiers de production de lot, sur le registre de l'installation, ou sur un autre système de documentation.
- 9.45 Les intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés doivent être examinés afin de s'assurer que les contenants et les emballages ont un étiquetage correct. Cet examen doit faire partie de l'opération de conditionnement. Les résultats de cet examen doivent être enregistrés dans le dossier de production de lot ou de contrôle.
- 9.46 Les contenants d'intermédiaires ou de substances actives qui sont transportés hors du contrôle du fabricant doivent être scellés de telle manière que, si des dispositifs d'inviolabilité étaient rompus ou manquants, le destinataire soit alerté que leurs contenus peuvent avoir été altérés.

10. STOCKAGE ET DISTRIBUTION

10.1. Procédures d'entreposage

- 10.10 Des locaux doivent être disponibles pour le stockage de toutes les matières dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité maîtrisée, si nécessaire). Des enregistrements de ces conditions doivent être conservés lorsqu'elles sont critiques pour la conservation des caractéristiques des matières.
- 10.11 A moins qu'un système alternatif ne permette de prévenir l'utilisation accidentelle ou non autorisée des matières en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées, des zones séparées doivent être affectées pour leur stockage temporaire jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur future utilisation.

10.2. Procédures de distribution

- 10.20 Les substances actives et les intermédiaires doivent être libérés pour distribution à des tiers seulement après leur libération par l'unité qualité. Les substances actives et les intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine vers une autre unité sous contrôle de la société, lorsque cela est autorisé par l'unité qualité et si des contrôles et une documentation appropriés sont en place.
- 10.21 Les substances actives et les intermédiaires doivent être transportés dans des conditions qui n'altèrent pas leur qualité.
- 10.22 Les conditions spéciales de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un intermédiaire doivent être indiquées sur l'étiquette.
- 10.23 Le fabricant doit s'assurer que le contractant pour le transport des substances actives ou des intermédiaires connaît et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.
- 10.24 Un système doit être en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et / ou de substance active distribué pour permettre son rappel.

11. CONTROLES EN LABORATOIRE

11.1. Généralités sur les contrôles

- 11.10 L'unité qualité indépendante doit disposer d'installations de laboratoire suffisantes.
- 11.11 Il doit y avoir des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières, ainsi que l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Les enregistrements de laboratoire doivent être tenus en conformité avec le point 6.6.
- 11.12 Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondés et appropriés pour assurer que les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage sont conformes à des standards établis de qualité et / ou de pureté. Les spécifications et les procédures de contrôle doivent être cohérentes avec celles contenues dans les dossiers réglementaires d'enregistrement. Il peut exister des spécifications supplémentaires à celles contenues dans ces dossiers. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle, y compris leur modification, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée, et être revus et approuvés par l'unité qualité.
- 11.13 Les spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels). Lorsque la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des seuils d'action appropriés doivent être établis et suivis pour le dénombrement des germes totaux et des germes indésirables. Lorsque la substance active a une spécification pour les endotoxines, des seuils d'actions appropriés doivent être établis et suivis.
- 11.14 Les contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés au moment de leur réalisation. Toute déviation aux procédures décrites ci-dessus doit être documentée et expliquée.
- 11.15 Tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée.
- 11.16 Les réactifs et les solutions de référence doivent être préparés et étiquetés selon des procédures écrites. Des dates limites d'utilisation doivent s'appliquer si nécessaire aux réactifs d'analyse et aux solutions de référence.
- 11.17 Des substances de référence primaires doivent être obtenues si nécessaire pour la fabrication des substances actives. L'origine de chaque substance de référence primaire doit être documentée. Des enregistrements doivent être tenus pour le stockage et l'utilisation de chaque substance de référence primaire selon les recommandations du fournisseur. Les substances de référence primaires obtenues auprès d'une source officiellement reconnue sont normalement utilisées sans contrôle si elles sont stockées dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.
- 11.18 Lorsqu'une substance de référence primaire n'est pas disponible auprès d'une source officiellement reconnue, une substance étalon primaire interne peut être établie. Des contrôles appropriés doivent être réalisés afin d'établir complètement l'identité et la

pureté de cette substance. Une documentation appropriée de ces contrôles doit être conservée.

- 11.19 Les substances de référence secondaires doivent être convenablement préparées, identifiées, contrôlées, approuvées et stockées. L'aptitude de chaque lot de substance de référence secondaire à utiliser doit être déterminée avant sa première utilisation, par comparaison avec la substance de référence primaire. Chaque lot de substance de référence secondaire doit être périodiquement requalifié selon un protocole écrit.

11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives

- 11.20 Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire et de substance active, pour déterminer leur conformité aux spécifications.
- 11.21 Un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique issu d'un procédé de production donné et maîtrisé, doit normalement être établi pour chaque substance active. Le profil d'impuretés doit inclure l'identité ou une donnée analytique qualitative (par exemple, le temps de rétention), la gamme de concentration de chaque impureté observée et la classe de chaque impureté identifiée (par exemple, impureté inorganique, impureté organique, solvant). Le profil d'impuretés dépend généralement du procédé de production et de l'origine de la substance active. Les profils d'impuretés ne sont généralement pas nécessaires pour les substances actives issues de végétaux ou de tissus animaux. Les questions relatives aux biotechnologies sont traitées dans le guide ICH Q6B.
- 11.22 Le profil d'impuretés doit être comparé, à intervalles appropriés, à celui décrit dans le dossier réglementaire d'enregistrement, ou comparé aux données historiques, afin de détecter tout changement sur la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements, ou du procédé de production.
- 11.23 Des contrôles microbiologiques appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsqu'une qualité microbiologique est spécifiée.

11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12

11.4. Certificats d'analyse

- 11.40 Sur demande, des certificats d'analyse authentiques doivent être émis pour chaque lot d'intermédiaire ou de substance active.
- 11.41 Le certificat d'analyse doit indiquer le nom de l'intermédiaire ou de la substance active, avec si nécessaire sa qualité, son numéro de lot et sa date de libération. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.
- 11.42 Le certificat d'analyse doit mentionner chaque contrôle réalisé conformément aux exigences réglementaires ou à celles du client, avec les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats sont numériques).
- 11.43 Les certificats d'analyse doivent être datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité et doivent mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque les analyses ont été réalisées par une entreprise qui reconditionne ou qui retire les intermédiaires ou les substances actives, le certificat d'analyse doit

mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de cette entreprise et faire référence au nom du fabricant d'origine.

- 11.44 Lorsque de nouveaux certificats d'analyse sont émis par ou pour le compte d'entreprises qui reconditionnent / retraitent les substances actives, d'agents ou de courtiers, ces certificats doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a réalisé l'analyse. Ils doivent également faire référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine ainsi qu'au certificat d'origine du lot, dont une copie doit être jointe.

11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives

- 11.50 Un programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des substances actives, et les résultats doivent être utilisés pour confirmer les conditions de stockage appropriées, les dates de péremption ou de recontrôle.
- 11.51 Les méthodes utilisées pour les contrôles de stabilité doivent être validées et doivent être indicatrices de la stabilité.
- 11.52 Les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être stockés dans des contenants qui simulent le contenant commercialisé. Par exemple, si la substance active est commercialisée en sacs à l'intérieur de fûts en fibres, les échantillons peuvent être conditionnés dans des sacs de la même matière et dans des fûts de taille réduite en matière similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.
- 11.53 Normalement, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Cependant, lorsque des données issues d'études précédentes montrent que la substance active est présumée stable pendant au moins deux années, moins de trois lots peuvent être utilisés.
- 11.54 Par la suite, au moins un lot par an de la substance active fabriquée (à moins qu'aucun lot n'ait été produit dans l'année) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité, et contrôlé au moins annuellement pour confirmer la stabilité.
- 11.55 Pour les substances actives à faible durée de conservation, des contrôles doivent être faits plus fréquemment. Par exemple, pour celles d'origine biologique ou issues des biotechnologies, et pour les autres substances actives à durée de conservation inférieure ou égale à un an, les échantillons utilisés pour le contrôle de stabilité doivent être prélevés et contrôlés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalle trimestriel. Lorsque les données existantes confirment que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, l'élimination de contrôles à des intervalles spécifiques peut être envisagée (par exemple, le contrôle à 9 mois).
- 11.56 Le cas échéant, les conditions de stockage pour les contrôles de stabilité doivent être cohérentes avec les guides ICH sur la stabilité.

11.6. Dates de péremption et de recontrôle

- 11.60 Lorsqu'un intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, et qu'une date de péremption ou une date de recontrôle lui est attribuée, les informations sur lesquelles est basée la stabilité doivent être disponibles (par exemple, données publiées, résultats des contrôles).
- 11.61 Une date de péremption ou de recontrôle pour une substance active doit être fondée sur l'évaluation des données issues des études de stabilité. La pratique courante est d'utiliser une date de recontrôle et non pas une date de péremption.

- 11.62 Les premières dates de péremption ou de recontrôle des substances actives peuvent être basées sur des lots de taille pilote lorsque (1) les lots pilotes sont fabriqués avec un procédé et des procédures qui simulent le procédé définitif qui sera utilisé pour les lots commerciaux et que (2) la qualité de la substance active est représentative de celle qui sera obtenue à échelle commerciale.
- 11.63 Un échantillon représentatif doit être prélevé avec l'objectif de réaliser un recontrôle.

11.7. Echantillothèque

- 11.70 Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non de futurs contrôles de stabilité.
- 11.71 Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.
- 11.72 L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.

12. VALIDATION

12.1. Politique de validation

- 12.10 La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.
- 12.11 Les paramètres _caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :
- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
 - l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
 - la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.
- 12.12 La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

12.2. Documentation de la validation

- 12.20 Un protocole de validation écrit qui spécifie la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite, doit être établi. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées.
- 12.21 Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre de procédés à réaliser.
- 12.22 Un rapport de validation qui renvoie au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et tirant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.
- 12.23 Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée.

12.3. Qualification

- 12.30 Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :
- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
 - la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ;

- la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

12.4. Approches de la validation des procédés

- 12.40 La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.
- 12.41 Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.
- 12.42 La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.
- 12.43 La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.
- 12.44 Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production. La validation rétrospective peut être utilisée lorsque :
- les caractéristiques de qualité critiques de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
 - les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;
 - il n'y a pas eu de défaut critique du procédé, ou du produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes des équipements sans rapport avec leur aptitude à être utilisés pour ce procédé ;
 - des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante
- 12.45 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période examinée, en incluant tous les lots non conformes aux spécifications, et être en nombre suffisant pour démontrer la régularité du procédé. Les échantillons de l'échantillonnage peuvent être testés pour obtenir des données pour valider rétrospectivement le procédé.

12.5. Programme de validation des procédés

- 12.50 Le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.
- 12.51 Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.
- 12.52 La validation des procédés doit confirmer que le profil d'impuretés de chacune des substances actives est compris dans les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou meilleur que celui des données historiques et, le cas échéant, que le profil déterminé lors des études de développement ou sur les lots utilisés pour les études clés toxicologiques et cliniques.

12.6. Revue périodique des systèmes validés

- 12.60 Les systèmes et les procédés doivent être périodiquement évalués afin de vérifier qu'ils fonctionnent encore de manière valide. Lorsqu'aucune modification significative n'a été faite sur le système ou le procédé, et qu'une revue de qualité confirme que le système ou le procédé produit régulièrement une matière conforme à ses spécifications, il n'y a normalement pas besoin de revalider.

12.7. Validation des nettoyages

- 12.70 Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation des nettoyages doit être orientée vers les situations ou vers les procédés dans lesquels la contamination ou l'accumulation de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active. Par exemple, aux premiers stades de la production, il peut ne pas être nécessaire de valider les procédures de nettoyage des équipements lorsque les résidus sont éliminés lors des étapes ultérieures de purification.
- 12.71 La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels des équipements. Lorsque diverses substances actives ou intermédiaires sont fabriqués dans les mêmes équipements et que ces équipements sont nettoyés par le même procédé, un intermédiaire ou une substance active représentatif peut être sélectionné pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit être basée sur la solubilité et la difficulté de nettoyage, ainsi que sur le calcul des limites de résidus basées sur l'activité, la toxicité et la stabilité.
- 12.72 Le protocole de validation d'un nettoyage doit décrire les équipements à nettoyer, les procédures, les matières, les niveaux acceptables de nettoyage, les paramètres à surveiller et à contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également indiquer la nature des échantillons à prélever, et comment ils sont collectés et étiquetés.
- 12.73 L'échantillonnage doit inclure l'essuyage, le rinçage ou des méthodes alternatives (par exemple, l'extraction directe), si nécessaire, afin de détecter à la fois les résidus

solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de résidus sur les surfaces des équipements après leur nettoyage. L'échantillonnage par essuyage peut être difficile à réaliser lorsque les surfaces en contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles de par la conception des équipements et / ou des limites du procédé (par exemple, la surface interne des conduites et des tuyauteries de transfert, les cuves des réacteurs avec de petits orifices ou utilisant des matières toxiques, les petits matériels intriqués tels que les microniseurs et les microfluidiseurs).

- 12.74 Des méthodes analytiques validées ayant la sensibilité nécessaire pour détecter les résidus ou les contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable établi pour chaque résidu ou contaminant. Le niveau de récupération réalisable avec la méthode doit être déterminé. Les limites de résidus doivent être raisonnables, réalisables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nuisible à la santé. Les limites peuvent être établies sur la base de la connaissance de l'activité minimale, pharmacologique, toxicologique ou physiologique de la substance active ou de son composant le plus nuisible pour la santé.
- 12.75 Les études de nettoyage / décontamination doivent aborder la contamination microbiologique et en endotoxines pour les procédés pour lesquels il est nécessaire de réduire la charge microbiologique totale ou la teneur en endotoxines de la substance active, ou pour d'autres procédés concernés par une telle contamination (par exemple, les substances actives non stériles utilisées pour la fabrication de médicaments stériles).
- 12.76 Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à intervalles appropriés après leur validation, pour s'assurer que de telles procédures sont efficaces lors de leur utilisation en production de routine. La propreté des équipements peut être surveillée par des contrôles analytiques et un examen visuel, lorsque cela est réalisable. Une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par un échantillonnage et / ou une analyse.

12.8. Validation des méthodes analytiques

- 12.80 Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit incluse dans la Pharmacopée appropriée ou dans un autre standard de référence reconnu. La pertinence de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.
- 12.81 Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.
- 12.82 La qualification appropriée des appareils d'analyse doit être prise en compte avant de débiter la validation des méthodes analytiques.
- 12.83 Les enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

13. MAITRISE DES MODIFICATIONS

- 13.10 Un système de maîtrise des modifications formalisé doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives.
- 13.11 Des procédures écrites doivent permettre l'identification, la documentation, une revue appropriée et l'approbation des modifications réalisées sur les matières premières, les spécifications, les méthodes analytiques, les locaux, les systèmes supports, les équipements (y compris le matériel informatique), les étapes des procédés, les articles de conditionnement et d'étiquetage et les logiciels informatiques.
- 13.12 Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées, et être revue et approuvée par l'unité qualité.
- 13.13 L'impact potentiel des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et les effets qu'elles peuvent avoir sur le procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quels contrôles complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.
- 13.14 Lors de la mise en œuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les documents concernés par ces modifications ont été révisés.
- 13.15 Après la mise en œuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou contrôlés après cette modification doit être effectuée.
- 13.16 La possibilité que des modifications critiques affectent les dates de recontrôle ou de péremption établies doit être évaluée. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent être placés sous un programme de stabilité accéléré et / ou peuvent être ajoutés au programme de surveillance de la stabilité.
- 13.17 Les fabricants des médicaments existants doivent être prévenus des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

14. REFUS ET REUTILISATION DES MATIERES

14.1. Refus

14.10 Les intermédiaires et les substances actives non conformes aux spécifications établies doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine. Ces intermédiaires ou substances actives peuvent être retraités de manière standard ou spécifique comme décrit ci-dessous. La destination définitive des matières refusées doit être enregistrée.

14.2. Retraitement standard

14.20 Introduire en amont de leur procédé un intermédiaire ou une substance active, même s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, pour le retraiter en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi, est généralement considéré comme acceptable. Cependant, si un tel retraitement est réalisé pour la majorité des lots, il doit alors faire partie intégrante du procédé de fabrication standard.

14.21 La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est incomplète est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication. Cela n'est pas considéré comme un retraitement standard.

14.22 L'introduction d'une matière n'ayant pas réagi en amont dans le procédé et la répétition d'une réaction chimique est considérée comme un retraitement standard, à moins que cela ne fasse partie du procédé établi. Un tel retraitement doit être précédé d'une évaluation précise, afin d'assurer que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'en sera pas défavorablement affectée, du fait d'une possible formation de sous-produits ou de matières ayant trop réagi.

14.3. Retraitement spécifique

14.30 Avant de prendre la décision de retraiter spécifiquement les lots non conformes aux normes ou aux spécifications établies, une enquête sur les causes de la non-conformité doit être réalisée.

14.31 Les lots qui ont été retraités de manière spécifique doivent être soumis à une évaluation appropriée, à des contrôles, à des tests de stabilité si cela est justifié, accompagnés d'une documentation qui montre que les lots retraités de manière spécifique sont de qualité équivalente à ceux produits par le procédé original. La validation simultanée est souvent une approche adaptée aux procédés de retraitement spécifique. Cela permet d'avoir un protocole qui définit le procédé de retraitement spécifique, la façon dont il doit être mis en œuvre, et les résultats attendus. S'il n'y a qu'un seul lot à retraiter de manière spécifique, un rapport doit alors être rédigé et le lot ne doit être libéré que s'il a été jugé acceptable.

14.32 Des procédures doivent prévoir de comparer le profil d'impuretés de chaque lot retraité de manière spécifique avec celui des lots fabriqués par le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques de routine sont inappropriées pour caractériser le lot retraité de manière spécifique, des méthodes supplémentaires doivent être utilisées.

14.4. Récupération des matières et des solvants

14.40 La récupération (par exemple à partir des jus mères ou des filtrats) de réactifs, d'intermédiaires, ou de substance active, est considérée comme acceptable, dès lors que des procédures approuvées existent pour la récupération de ces matières et que

les matières récupérées sont conformes à des spécifications appropriées à leur utilisation prévue.

- 14.41 Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents dans la mesure où les procédures de récupération sont maîtrisées et surveillées afin de s'assurer que les solvants sont conformes à des normes appropriées avant leur réutilisation ou leur mélange avec d'autres matières approuvées.
- 14.42 Les solvants et les réactifs récupérés peuvent être mélangés aux solvants et aux réactifs neufs si des contrôles appropriés ont montré qu'ils peuvent être utilisés dans tous les procédés de fabrication dans lesquels ils peuvent intervenir.
- 14.43 L'utilisation de solvants récupérés, des jus mères et des autres matières récupérées doit être documentée de manière appropriée.

14.5. Retours

- 14.50 Les intermédiaires et les substances actives retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.
- 14.51 Si les conditions dans lesquelles les intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou transportés avant ou pendant leur retour, ou, si l'aspect des contenants font douter de leur qualité, les intermédiaires ou substances actives retournés doivent être retraités de manière standard ou spécifique ou bien détruits si nécessaire.
- 14.52 Des enregistrements relatifs aux intermédiaires et aux substances actives retournés doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit inclure :
- le nom et l'adresse du consignataire ;
 - les numéros des lots d'intermédiaires ou de substances actives retournés avec la quantité retournée ;
 - la raison du retour ;
 - l'utilisation ou la destruction des intermédiaires ou des substances actives retournés.

15. RECLAMATIONS ET RAPPELS

- 15.10 Toutes les réclamations relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite.
- 15.11 Les enregistrements des réclamations doivent inclure :
- le nom et l'adresse du plaignant ;
 - le nom (et, si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation ;
 - la nature de la réclamation (avec le nom et le numéro de lot de l'intermédiaire ou de la substance active) ;
 - la date de réception de la réclamation ;
 - la mesure prise dès la réception de la réclamation (avec la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure) ;
 - toute mesure de suivi prise ;
 - la réponse faite à l'auteur de la réclamation (avec la date d'envoi de la réponse) ;
 - la décision définitive prise pour le lot d'intermédiaire ou de substance active.
- 15.12 Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en œuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaire immédiates.
- 15.13 Il doit exister une procédure écrite qui définit les circonstances dans lesquelles le rappel d'un intermédiaire ou d'une substance active doit être envisagé.
- 15.14 La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et comment la matière rappelée doit être traitée.
- 15.15 Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales et nationales et / ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés.

16. FABRICANTS SOUS CONTRAT (INCLUANT LES LABORATOIRES)

- 16.10 Tous les fabricants sous contrat (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ces bonnes pratiques. Un soin particulier doit être apporté à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.
- 16.11 Les fabricants sous contrat (incluant les laboratoires) doivent être évalués par le donneur d'ordre afin de s'assurer de la conformité aux BPF des opérations spécifiques qui sont réalisées sur les sites des contractants.
- 16.12 Il doit exister un contrat écrit et approuvé, ou un agrément formel entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit en détail les responsabilités relatives au respect des BPF, y compris les mesures de qualité, de chaque partie.
- 16.13 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de réaliser un audit de conformité aux BPF des installations du contractant.
- 16.14 Lorsque la sous-traitance est permise, le contractant ne doit transférer à une tierce partie aucun des travaux qui lui ont été confiés sous contrat, sans une évaluation et une approbation préalable de ces dispositions par le donneur d'ordre.
- 16.15 Les enregistrements des fabrications et des contrôles de laboratoire doivent être conservés sur le site où les activités sont réalisées et être facilement disponibles.
- 16.16 Les modifications de procédé, d'équipement, de méthodes de contrôle, de spécifications ou d'autres exigences contractuelles, ne doivent pas être faites sans que le donneur d'ordre en soit informé et approuve ces modifications.

17. AGENTS, COURTIERS, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS

17.1. Domaine d'application

17.10 Ce chapitre s'applique à toute partie autre que le fabricant d'origine qui peut faire le commerce et / ou devenir propriétaire, reconditionner, réétiqueter, manipuler, distribuer ou stocker une substance active ou un intermédiaire.

17.11 Tous les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent se conformer aux BPF définies dans ces bonnes pratiques.

17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués

17.20 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent maintenir une traçabilité complète des substances actives et des intermédiaires qu'ils distribuent. Les documents qui doivent être conservés et disponibles incluent :

- l'identité du fabricant d'origine ;
- l'adresse du fabricant d'origine ;
- les ordres d'achat ;
- les connaissements (la documentation de transport) ;
- les documents de réception ;
- le nom ou la dénomination de la substance active ou de l'intermédiaire ;
- le numéro de lot du fabricant ;
- les documents de transport et de distribution ;
- tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine ;
- les dates de péremption ou de recontrôle.

17.3. Management de la qualité

17.30 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de management de la qualité, tel que prévu au chapitre 2.

17.4. Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires

17.40 Le reconditionnement, le réétiquetage et la détention des substances actives et des intermédiaires doivent être réalisés conformément aux BPF, telles que stipulées dans ces bonnes pratiques, afin d'éviter les confusions et la perte d'identité ou de pureté des substances actives ou des intermédiaires.

17.41 Le reconditionnement doit être réalisé dans des conditions environnementales appropriées afin d'éviter la contamination et la contamination croisée.

17.5. Stabilité

17.50 Des études de stabilité pour justifier les dates de péremption ou de recontrôle établies doivent être réalisées lorsque la substance active ou l'intermédiaire est reconditionné dans un contenant de type différent de celui utilisé par le fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire.

17.6. Transmission de l'information

- 17.60 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent transmettre au client toutes les informations relatives à la qualité et à la réglementation qui leurs sont communiquées par le fabricant de substance active ou d'intermédiaire, et transmettre celles qui leurs sont communiquées par le client au fabricant de substance active ou d'intermédiaire.
- 17.61 L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le reconditionneur ou le réétiqueteur qui fournit la substance active ou l'intermédiaire au client doit lui communiquer le nom du fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire d'origine et le (ou les) numéro(s) du (ou des) lot(s) fourni(s).
- 17.62 L'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire à la demande des autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés, selon le lien juridique qui existe entre les agents autorisés et le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire. (Dans ce contexte "autorisés" signifie autorisés par le fabricant).
- 17.63 Les exigences du point 11.4, spécifiques aux certificats d'analyse, doivent être respectées.

17.7. Traitement des réclamations et des rappels

- 17.70 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver les enregistrements des réclamations et des rappels, tel qu'indiqué dans le chapitre 15, pour toutes les réclamations et tous les rappels portés à leur connaissance.
- 17.71 Lorsque la situation le justifie, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent examiner la réclamation avec le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, afin de déterminer si une action supplémentaire doit être engagée, soit auprès des autres clients qui ont reçu cette substance active ou cet intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit auprès des deux. Une enquête sur la cause de la réclamation ou du rappel doit être menée et documentée par la partie appropriée.
- 17.72 Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, l'enregistrement conservé par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doit inclure toute réponse reçue du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire (comprenant la date et les renseignements communiqués).

17.8. Traitement des retours

- 17.80 Les retours doivent être traités comme indiqué au point 14.52. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver la documentation relative aux substances actives et aux intermédiaires retournés.

18. DISPOSITIONS SPECIFIQUES POUR LES SUBSTANCES ACTIVES FABRIQUEES PAR CULTURE CELLULAIRE / FERMENTATION

18.1. Généralités

- 18.10 Le chapitre 18 a pour but d'aborder les contrôles spécifiques des substances actives ou des intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation, utilisant des organismes naturels ou recombinants, et qui n'ont pas été pris en compte de manière adaptée dans les précédents chapitres. Il n'a pas pour objectif d'être un chapitre autonome. En général, les principes des BPF des autres chapitres de ce document s'appliquent. Il faut noter que les principes de la fermentation dans les procédés "classiques" pour la production de petites molécules et dans les procédés utilisant les organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et / ou de polypeptides sont les mêmes, bien que le niveau de contrôle diffère. Lorsque cela est pertinent, ce chapitre mentionnera ces différences. En général, le niveau de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour la production de protéines et de polypeptides est plus élevé que celui des procédés de fermentation classiques.
- 18.11 Le terme "procédé biotechnologique" (biotech) se rapporte à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été générés ou modifiés par la technique de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes ou par une autre technologie, afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par des procédés de biotechnologie sont normalement composées de substances de haut poids moléculaire, telles que les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des dispositions spécifiques sont données dans ce chapitre. Certaines substances actives de bas poids moléculaire, telles que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines, et les hydrates de carbone, peuvent également être produites par la technique de l'ADN recombinant. Le niveau de contrôle pour ces familles de substances actives est similaire à celui de la fermentation classique.
- 18.12 Le terme "fermentation classique" se rapporte aux procédés utilisant des microorganismes existants dans la nature et / ou modifiés par des méthodes conventionnelles (par exemple, l'irradiation ou la mutagénèse chimique) afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par "fermentation classique" sont normalement des produits de bas poids moléculaire tels que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines et les hydrates de carbone.
- 18.13 La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en œuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. Il faut noter qu'il peut y avoir des étapes supplémentaires du procédé telles que des modifications physico-chimiques, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et / ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires.
- 18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Bien que les dispositions ne débutent qu'à l'étape de culture / fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la création d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles appropriés de procédé. Ces dispositions couvrent la culture / fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule.

- 18.15 Des équipements et des contrôles d'environnement appropriés doivent être utilisés pour minimiser le risque de contamination. Les critères d'acceptation pour la qualité de l'environnement et la fréquence des contrôles doivent dépendre de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, fermés ou confinés).
- 18.16 En général, les contrôles du procédé doivent prendre en compte :
- la maintenance de la banque de cellules de travail (si nécessaire) ;
 - l'inoculation et le développement corrects de la culture ;
 - la maîtrise des paramètres critiques de fonctionnement pendant la fermentation / culture cellulaire ;
 - la surveillance du procédé pendant la croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de cultures cellulaires) et la productivité si nécessaire ;
 - les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants des milieux de culture, tout en protégeant l'intermédiaire ou la substance active de la contamination (particulièrement lorsqu'elle est de nature microbiologique) et d'une perte de qualité ;
 - la surveillance de la biocharge et, si besoin est, du niveau d'endotoxines aux étapes appropriées de la production ;
 - les aspects de sécurité virale tels que décrits dans le guide Q5A de l'ICH : *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*.
- 18.17 Si nécessaire, l'élimination des composants des milieux de culture, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés inhérentes au procédé, des impuretés liées au produit et des contaminants doit être démontrée.

18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements

- 18.20 L'accès aux banques de cellules doit être limité au personnel autorisé.
- 18.21 Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir leur viabilité et prévenir leur contamination.
- 18.22 Les enregistrements de l'utilisation des ampoules extraites des banques de cellules et des conditions de stockage doivent être conservés.
- 18.23 Si nécessaire, les banques de cellules doivent être périodiquement contrôlées afin de vérifier leur aptitude à être utilisées.
- 18.24 Pour une description plus complète des banques de cellules, il convient de se référer au guide Q5D de l'ICH: *Qualité des produits biotechnologiques – Caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques / biologiques*.

18.3. Culture cellulaire / Fermentation

- 18.30 Lorsque l'addition aseptique de substrats cellulaires, de milieux de culture, de milieux tampons et de gaz est requise, des systèmes clos ou confinés doivent être utilisés si possible. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ultérieurs ou additions (milieux de culture, milieux tampons) sont réalisés dans des récipients ouverts, il doit y avoir des contrôles et des procédures en place pour minimiser le risque de contamination.
- 18.31 Lorsque la qualité de la substance active peut être affectée par la contamination microbienne, les manipulations utilisant des récipients ouverts doivent être réalisées sous un poste de sécurité microbiologique ou dans un environnement contrôlé équivalent.

- 18.32 Le personnel doit être habillé de manière appropriée et prendre des précautions spéciales en manipulant les cultures.
- 18.33 Les paramètres critiques de fonctionnement (par exemple, la température, le pH, la vitesse d'agitation, l'addition des gaz, la pression) doivent être surveillés pour assurer la régularité du procédé établi. La croissance des cellules, la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire), et si nécessaire, la productivité, doivent aussi être surveillés. Les paramètres critiques peuvent varier d'un procédé à un autre, et pour la fermentation classique, certains paramètres (la viabilité des cellules, par exemple) peuvent ne pas être surveillés.
- 18.34 Les équipements utilisés pour la culture cellulaire doivent être nettoyés et stérilisés après utilisation. Si nécessaire, les équipements utilisés pour la fermentation doivent être nettoyés, et décontaminés ou stérilisés.
- 18.35 Les milieux de culture doivent être stérilisés avant utilisation, le cas échéant, afin de protéger la qualité de la substance active.
- 18.36 Il doit y avoir des procédures appropriées en place pour détecter la contamination et déterminer les mesures à prendre. Cela doit comprendre des procédures pour déterminer l'impact de la contamination sur le produit et celles pour décontaminer les équipements et les rendre aptes à être utilisés pour la fabrication des lots ultérieurs. Les organismes étrangers observés pendant les procédés de fermentation doivent être identifiés si nécessaire, et les conséquences de leur présence sur la qualité du produit doivent être évaluées, au besoin. Les résultats de telles évaluations doivent être pris en compte lors de la mise à disposition du produit.
- 18.37 Les enregistrements des cas de contamination doivent être conservés.
- 18.38 Les équipements non dédiés (multi-produits) peuvent nécessiter des contrôles supplémentaires après leur nettoyage entre les campagnes de produits, si nécessaire, afin de minimiser le risque de contamination croisée.

18.4. Récolte, isolement et purification

- 18.40 Les étapes de récolte, soit pour éliminer les cellules ou les composants cellulaires, soit pour collecter les composants cellulaires après dislocation des cellules, doivent être réalisées dans des équipements et des zones conçus pour minimiser le risque de contamination.
- 18.41 Les procédures de récolte et de purification qui éliminent ou inactivent l'organisme producteur, les débris cellulaires, les composants des milieux (tout en minimisant la dégradation, la contamination et la perte de qualité), doivent être adaptées afin de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante.
- 18.42 Tous les équipements doivent être convenablement nettoyés et, si nécessaire, décontaminés après utilisation. Des lots multiples peuvent être produits successivement sans nettoyage lorsque la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.
- 18.43 Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification doit être réalisée dans des conditions environnementales aptes à préserver la qualité du produit.
- 18.44 Des précautions supplémentaires, telles que l'utilisation de résines chromatographiques dédiées ou des contrôles supplémentaires, peuvent s'avérer nécessaires lorsque les équipements sont utilisés pour des produits multiples.

18.5. Etapes d'élimination / d'inactivation virale

- 18.50 Pour une information plus spécifique il convient de se référer au guide Q5A de l'ICH, *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*.
- 18.51 Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes critiques pour certains procédés et doivent être réalisées dans les limites de leurs paramètres validés.
- 18.52 Des précautions appropriées doivent être prises pour prévenir une contamination virale potentielle depuis les étapes précédant jusqu'à celles suivant les étapes d'élimination / d'inactivation virale. C'est pourquoi, les procédés en milieu ouvert doivent être réalisés dans des zones qui sont séparées des autres procédés et qui ont des unités de traitement d'air séparées.
- 18.53 Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Cependant, si le même équipement doit être utilisé, il doit être nettoyé et décontaminé de manière appropriée avant réutilisation. Des précautions particulières doivent être prises afin de prévenir le report potentiel de virus (par exemple par l'équipement ou par l'environnement) provenant des étapes précédentes.

19. SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES EN ESSAIS CLINIQUES

19.1. Généralités

- 19.10 Les contrôles décrits dans les chapitres précédents de ces bonnes pratiques ne sont pas tous appropriés pour la fabrication d'une nouvelle substance active utilisée en recherche lors de sa phase de développement. Le chapitre 19 prévoit des dispositions uniquement utilisables dans ces circonstances.
- 19.11 Les contrôles utilisés dans la fabrication d'une substance active utilisée en essais cliniques doivent être cohérents avec l'étape de développement du médicament incorporant la substance active. Le procédé et les procédures de contrôle doivent être flexibles, de manière à répondre aux modifications au fur et à mesure de l'acquisition de la connaissance du procédé et que les essais cliniques du médicament progressent, depuis la phase d'essais non cliniques jusqu'aux phases d'essais cliniques. Dès que le développement du médicament atteint l'étape où la substance active est produite pour une utilisation dans les médicaments pour essais cliniques, les fabricants doivent assurer que les substances actives sont fabriquées dans des installations adaptées, avec des procédures appropriées de production et de contrôle assurant la qualité de la substance active.

19.2. Qualité

- 19.20 Des concepts de BPF appropriés doivent être appliqués à la production des substances actives utilisées en essais cliniques avec un mécanisme adapté d'approbation de chaque lot.
- 19.21 Une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production doit être mise en place pour l'approbation ou le refus de chaque lot de la substance active utilisée en essais cliniques.
- 19.22 Certaines fonctions de contrôle habituellement réalisées par l'unité qualité peuvent être réalisées par d'autres unités organisationnelles.
- 19.23 Les mesures de la qualité doivent inclure un système de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des substances actives.
- 19.24 Les problèmes relatifs au procédé et à la qualité doivent être évalués.
- 19.25 L'étiquetage des substances actives prévues pour être utilisées en essais cliniques doit être contrôlé de manière appropriée et doit identifier la matière comme étant destinée à une utilisation pour essais cliniques.

19.3. Equipements et installations

- 19.30 Pendant toutes les phases du développement clinique incluant l'utilisation d'installations ou de laboratoires à petite échelle pour fabriquer les lots des substances actives pour essais cliniques, des procédures doivent être en place pour s'assurer que les équipements sont étalonnés, propres et aptes à leur utilisation prévue.
- 19.31 Des procédures pour l'utilisation des installations doivent garantir que les matières sont manipulées de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée.

19.4. Contrôle des matières premières

- 19.40 Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par contrôle, ou reçues avec une analyse du fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire.
- 19.41 Dans certains cas, l'aptitude d'une matière première à être utilisée peut être déterminée avant son utilisation sur la base de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (par exemple, par un test d'utilisation) plutôt que par contrôle analytique seul.

19.5. Production

- 19.50 La production des substances actives utilisées en essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lot, ou par d'autres moyens appropriés. Ces documents doivent inclure l'information sur l'utilisation des matières en production, sur les équipements, les procédés, et les observations scientifiques.
- 19.51 Les rendements attendus peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux fixés pour les procédés de lots commerciaux. Des enquêtes à la suite de variations de rendement ne sont pas exigées.

19.6. Validation

- 19.60 La validation des procédés pour la production des substances actives pour essais cliniques est normalement inappropriée lorsqu'un seul lot est produit, ou lorsque les modifications du procédé pendant le développement de la substance active rendent la reproduction d'un lot difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, si nécessaire, de la qualification des équipements, garantit la qualité de la substance active pendant sa phase de développement.
- 19.61 La validation des procédés doit être conduite en conformité avec le chapitre 12 lorsque les lots sont produits pour un usage commercial, même dans le cas d'une production de lots à échelle pilote ou réduite.

19.7. Modifications

- 19.70 Des modifications sont attendues pendant le développement au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances et de l'augmentation d'échelle de la production. Toute modification dans la production, les spécifications ou les procédures de contrôle doivent être convenablement enregistrées.

19.8. Contrôle en laboratoire

- 19.80 Tant que les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot de substance active pour essais cliniques ne peuvent pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.
- 19.81 Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.
- 19.82 L'attribution d'une date de péremption ou de recontrôle telle que définie au point 11.6 s'applique aux substances actives existantes utilisées en essais cliniques. Pour les nouvelles substances actives le point 11.6 ne s'applique pas aux phases préliminaires des essais cliniques.

19.9. Documentation

- 19.90 Un système doit être en place pour garantir que l'information acquise pendant le développement et la fabrication des substances actives pour essais cliniques est documentée et disponible.
- 19.91 Le développement et la mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot de substance active pour essais cliniques doivent être documentés de manière appropriée.

19.92 Un système de conservation des enregistrements de production et de contrôle et des documents doit être utilisé. Ce système doit garantir que les enregistrements et les documents sont conservés pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.

20. GLOSSAIRE

Adjuvants de procédé

Matières, à l'exception des solvants, utilisées comme une aide à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active et qui ne participent pas elles-mêmes à une réaction chimique ou biologique (par exemple, adjuvant de filtration, charbon actif etc.).

Article de conditionnement

Tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité (AQ)

L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

Biocharge

Niveau et nature des microorganismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières de base, les matières premières de départ de la substance active, les intermédiaires et les substances actives. La contamination microbienne ne doit pas être considérée comme une contamination à moins que les niveaux définis ne soient dépassés ou que des microorganismes indésirables n'aient été détectés.

Contamination

Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

Contamination croisée

Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.

Contrôle de la qualité (CQ)

Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Contrôle du procédé

Voir contrôle en cours de procédé

Contrôle en cours de procédé (ou contrôle du procédé)

Vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation

Limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

Critique

Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou point pertinents qui doivent être maîtrisés à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications.

Date de péremption

Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.

Date de recontrôle

Date à laquelle une matière doit être réexaminée afin de s'assurer qu'elle est encore apte à être utilisée.

Ecart

Déviations par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Etalonnage

Démonstration qu'un instrument ou qu'un appareil particulier fournit des résultats à l'intérieur de limites spécifiées par comparaison avec ceux fournis par une référence ou un standard de référence traçable sur une gamme de mesures appropriée.

Fabricant sous contrat

Fabricant réalisant certaines opérations de fabrication pour le compte du fabricant d'origine.

Fabrication

Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

Impureté

Tout composant présent dans l'intermédiaire ou la substance active et qui n'est pas l'entité désirée.

Intermédiaire

Matière produite pendant les étapes de production d'une substance active qui subira des modifications moléculaires supplémentaires ou des purifications avant de devenir une substance active. Les intermédiaires peuvent ou non être isolés. (Note : ces bonnes pratiques concernent uniquement les intermédiaires produits après le point défini par la société comme étant celui à partir duquel débute la production de la substance active).

Jus mère

Liquide résiduel qui subsiste après les procédés de cristallisation ou d'isolement. Un jus mère peut contenir des matières n'ayant pas réagi, des intermédiaires, une certaine concentration en substance active et / ou en impuretés. Il peut être utilisé dans un procédé ultérieur.

Lot

Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Matière

Terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

Matière première

Terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Matière première de départ de la substance active

Matière première, intermédiaire, ou substance active utilisé pour la production d'une substance active et incorporé en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Les matières premières de départ de la substance active ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies.

Médicament

Forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.

Numéro de lot

Combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Procédure

Description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production

Toutes les opérations mises en oeuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Profil d'impuretés

Description des impuretés identifiées et non identifiées présentes dans la substance active.

Protocole de validation

Plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires

critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles.

Qualification

Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.

Quarantaine

Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.

Rendement attendu

Quantité de matière ou pourcentage du rendement théorique escompté, à tout stade approprié de la production, basé sur les données précédentes issues du laboratoire, du pilote ou de la fabrication.

Rendement théorique

Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, basée sur la quantité de matière qui doit être utilisée, en l'absence de toute perte ou d'erreur dans la production réelle.

Retraitement spécifique

Soumettre un intermédiaire ou une substance active qui n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, à une ou plusieurs étapes différentes de celles du procédé de fabrication établi, afin d'obtenir un intermédiaire ou une substance active de qualité acceptable (par exemple, recristallisation avec un solvant différent).

Retraitement standard

Introduire un intermédiaire ou une substance active en amont du procédé, y compris s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi. La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est inachevée est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication, et n'est pas considérée comme un retraitement standard.

Signature (signé)

Voir la définition de signé.

Signé (Signature)

Enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut être des initiales, une signature complète écrite à la main, un sceau personnel, ou une signature électronique authentifiée et sécurisée.

Solvant

Liquide organique ou inorganique utilisé comme support pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Substance active ou substance pharmaceutique

Toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'ils sont utilisés dans la production d'un médicament, devient un principe actif du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

Spécification

Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés.

Substance pharmaceutique

Voir substance active

Substance de référence primaire

Substance dont il a été démontré par un ensemble de contrôles analytiques approfondis qu'elle est une matière authentique de haute pureté. Cette substance peut être : (1) obtenue à partir d'une source officiellement reconnue, ou (2) préparée par une synthèse indépendante, ou (3) obtenue à partir d'une matière existante de la production de haute pureté, ou (4) préparée par purification supplémentaire d'une matière existante de la production.

Substance de référence secondaire

Substance de qualité et de pureté établies, tel que démontré par comparaison à une substance de référence primaire, utilisée comme substance de référence pour les analyses de routine en laboratoire.

Système informatique

Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions.

Système informatisé

Un procédé ou une opération intégrée au moyen d'un système informatique.

Unité(s) qualité

Unité organisationnelle indépendante de la production qui exerce à la fois les responsabilités de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités AQ et CQ séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, selon la taille et la structure de l'organisation.

Validation

Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

PARTIE III

DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

SOMMAIRE DE LA PARTIE III

GESTION DU RISQUE QUALITE (ICH Q9)	120
SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10)	141
EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISEES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT	159

Le Site Master File mentionné au chapitre 4 du guide des bonnes pratiques de fabrication européennes n'est pas intégré dans la partie III car il correspond à l'état annuel prévu à l'article R.5124-46 du code de la santé publique (CSP), dont le contenu est défini dans la décision du Directeur général de l'ANSM du 19 janvier 2012.

Gestion du risque Qualité (ICH Q9)

Préambule

Le document ICH Q9 sur la gestion du risque qualité a été adopté à l'étape 4 lors de la réunion de comité directeur de l'ICH le 9 novembre 2005.

La gestion du risque qualité peut non seulement s'appliquer à l'environnement de production, mais également au développement pharmaceutique et à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché. La ligne directrice s'applique aussi aux autorités réglementaires dans les domaines de l'évaluation pharmaceutique de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, des inspections BPF et du traitement des suspicions de défauts qualité. Néanmoins, par souci de cohérence, le texte a été inclus dans le guide des bonnes pratiques de fabrication en tant que LD 20 en mars 2008. Depuis la création de la partie III du guide des bonnes pratiques de fabrication, il est admis que sa publication dans la partie III est plus appropriée.

Dans le cadre de la mise en œuvre d'ICH Q9 par l'UE, un amendement au chapitre 1 du guide des bonnes pratiques de fabrication (gestion de la qualité) a été publié en février 2008 et est entré en vigueur en juillet 2008. Cet amendement a intégré les principes de gestion du risque qualité dans ce chapitre.

Le texte de ce document, anciennement LD 20, demeure optionnel et fournit des exemples de processus et d'applications de la gestion du risque de qualité.

SOMMAIRE

PREAMBULE	120
1. INTRODUCTION	122
2. CHAMPS D'APPLICATION	123
3. PRINCIPES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE	123
4. PROCESSUS GENERAL DE GESTION DU RISQUE QUALITE	123
4.1. Responsabilités	124
4.2. Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité	125
4.3. Appréciation du risque	125
4.4. Maîtrise du risque	126
4.5. Communication relative au risque	127
4.6. Revue du risque	127
5. METHODOLOGIE DE GESTION DU RISQUE	127
6. INTEGRATION DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE AUX ACTIVITES DE L'INDUSTRIE ET DE LA REGLEMENTATION	128
7. DEFINITIONS	129
8. REFERENCES	130
ANNEXE I : METHODES ET OUTILS DE GESTION DU RISQUE	131
I.1 Méthodes de base de simplification de la gestion du risque	132
I.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)	132
I.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)	132
I.4 Arbre des défaillances (FTA)	133
I.5 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)	133
I.6 Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)	134
I.7 Analyse préliminaire des risques (PHA)	134
I.8 Classement et filtration des risques - "Risk ranking and filtering"	134
I.9 Outils statistiques complémentaires	135
ANNEXE II : EXEMPLES D'APPLICATION DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE	135
II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité	136
II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes	137
II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement	137
II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités	138
II.5 Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs et des sous-traitants	139
II.6 Intégration de la gestion du risque qualité dans la production	139
II.7 Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité	140
II.8 Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage	140

1. Introduction

Les principes de la *gestion du risque* sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines des affaires et de l'administration, tels que la finance, les assurances, la santé au travail, la santé publique, la pharmacovigilance et par les autorités compétentes. Bien qu'il existe quelques exemples de l'utilisation de la *gestion du risque qualité* dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne sont pas représentatifs des possibilités offertes par la gestion du risque qualité. En outre, l'importance des *systèmes qualité* est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient manifeste que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace.

Il est couramment admis que le *risque* se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un *dommage* et de sa *gravité*. Cependant, il est difficile de développer pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche commune aux différentes *parties prenantes* dans la mesure où la perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien que la diversité des parties prenantes soit large, puisqu'elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection du patient.

La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global.

Il est important de comprendre que la *qualité* du produit doit être maintenue pendant tout le *cycle de vie du produit*, afin que les spécifications importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. Par ailleurs, les prises de décisions liées à des problèmes de qualité pourront être améliorées par l'utilisation de méthodes de gestion du risque qualité. Une gestion efficace du risque qualité peut permettre une meilleure prise de décision, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes.

L'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource indépendamment des autres documents qualité ICH tout en les étayant, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire.

Il fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il ne vise pas à susciter de nouvelles attentes au delà des exigences réglementaires actuelles.

Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par exemple, procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont également acceptables.

Un usage approprié de la gestion du risque qualité peut faciliter, sans pour autant occulter, l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation et ne remplace pas la communication entre l'industrie et les autorités compétentes.

2. Champs d'application

La présente ligne directrice fournit les principes et des exemples d'outils de gestion du risque qualité pouvant s'appliquer aux différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects incluent notamment les étapes de développement, de fabrication, de distribution ainsi que l'inspection et la soumission/révision des procédés tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation des matières premières, solvants, excipients, articles de conditionnement et étiquettes des médicaments, produits biologiques et de biotechnologie).

3. Principes de la gestion du risque qualité

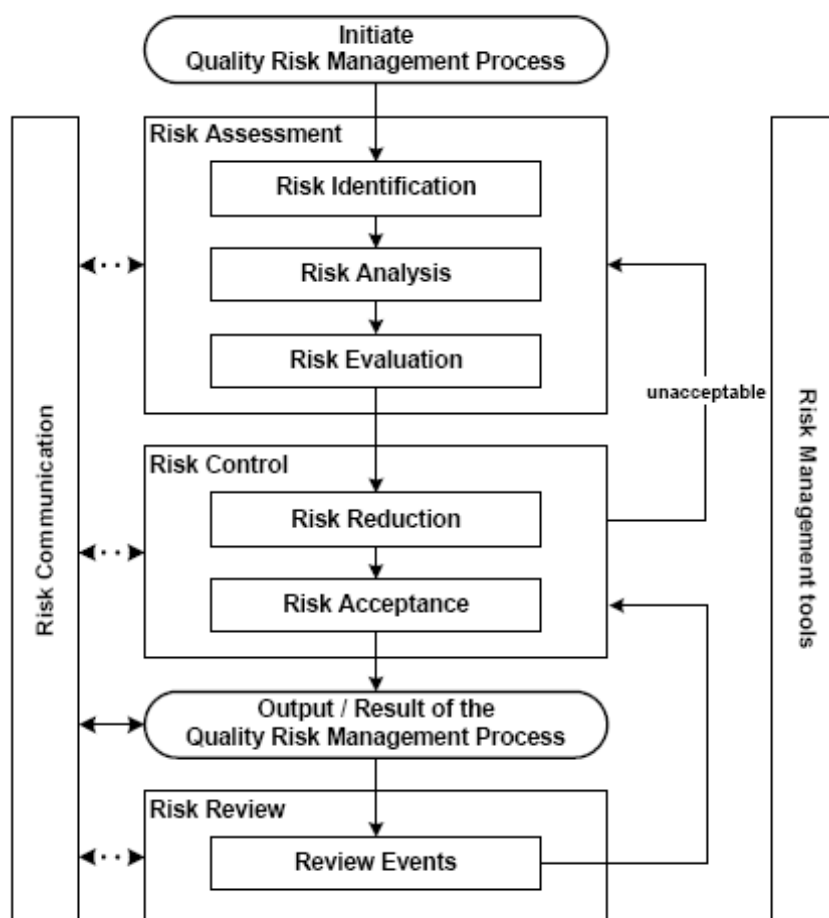
Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients, et
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

4. Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme (figure 1). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à un autre, mais un processus robuste prendra en compte l'ensemble des étapes avec un niveau de détail adapté au risque considéré.

Figure 1 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique



Les étapes de décision ne figurent pas dans le diagramme précédent parce qu'elles peuvent intervenir à tout moment du procédé. Ces décisions peuvent amener à revenir à l'étape précédente et à collecter des informations complémentaires, à ajuster le modèle utilisé ou même à clore le procédé de gestion du risque.

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences, législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

4.1. Responsabilités

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient faire appel à des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, services juridique, statistiques et clinique) ainsi qu'aux personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision

- assument la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation ;
- veillent à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles.

4.2. Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour mettre en place et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent comporter les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque;
- Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque;
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires;
- Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

4.3. Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers (tels que définis ci-après). L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque potentiel approprié (cf. exemples de la section 5) et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Qu'est ce qui peut mal tourner ?
2. Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

L'identification du risque est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « Qu'est ce qui peut mal tourner ? », y compris l'identification des conséquences possibles. Ceci forme la base des étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) prend également en compte l'estimation du risque.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. La détermination des hypothèses et des sources raisonnables d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances non exhaustives relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources habituelles d'incertitude sont notamment les lacunes dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la

connaissance des processus, les sources de dommage (par exemple, modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une **description** qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une cotation est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs comme « haut », « moyen » ou « bas », qui sont définis, le plus précisément possible. Parfois, une « notation du risque » est employée pour définir de façon détaillée les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque font référence à une estimation globale du risque en combinant plusieurs niveaux de gravité et de probabilité d'apparition. Lors du processus de notation du risque, les étapes intermédiaires peuvent également aboutir à une estimation quantitative.

4.4. Maîtrise du risque

La maîtrise du risque inclut la prise de décision visant à **diminuer** et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour appréhender le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable) (cf. figure 1). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise du risque. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces cas, il peut être accepté qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité soit appliquée et que le risque qualité soit ramené à un niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

4.5. Communication relative au risque

La communication relative au risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque (cf. figure 1 : flèches en pointillé). Le résultat du processus de gestion du risque qualité est communiqué et documenté de façon appropriée (cf. figure 1 : flèches continues). La communication peut comprendre les échanges entre les parties prenantes ; par exemple, les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et le patient, les échanges au sein d'une entreprise, d'une industrie ou de l'autorité compétente, etc. Les informations fournies peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque. Entre l'industrie et les autorités compétentes, la communication sur les décisions de gestion du risque qualité peut être effectuée par les voies existantes, précisées dans les règlements et les guides.

4.6. Revue du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système de revue et de suivi des événements est mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque sont examinés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence de tout examen repose sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque (section 4.4).

5. Méthodologie de gestion du risque

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

Habituellement, les risques en matière de qualité sont évalués et maîtrisés par des moyens divers et informels (procédures empiriques et/ou internes) reposant, par exemple, sur la compilation d'observations, d'analyses de tendances et d'autres informations. De telles approches fournissent des informations utiles qui peuvent étayer des domaines comme le traitement des réclamations, la gestion des défauts de qualité, des dérives et l'affectation de ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (par exemple, procédures opérationnelles). La liste non exhaustive ci-dessous récapitule certains de ces outils (des informations supplémentaires figurent en annexe 1 et au paragraphe 8) :

- Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.) ;

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis - FMEA) ;
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) ;
- Arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA) ;
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ;
- Analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP) ;
- Analyse préliminaire des risques (Preliminary Hazard Analysis - PHA) ;
- Classement et filtration des risques (« risk ranking and filtering ») ;
- Outils statistiques complémentaires (« supporting statistical tools »).

Il peut être approprié d'adapter ces outils pour les utiliser dans certains domaines liés à la qualité des substances actives et des médicaments. Les méthodes de gestion du risque qualité et les outils statistiques peuvent être combinés (par exemple, évaluation du risque par probabilités). Une utilisation combinée d'outils facilite l'application des principes de gestion du risque qualité.

Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion du risque qualité doit refléter l'état des connaissances et être proportionné à la complexité et/ou la criticité du problème à résoudre.

6. Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation

La gestion du risque qualité est un processus qui repose sur des décisions scientifiques et pratiques lorsqu'elle est intégrée à des systèmes qualité (cf. Annexe II). Comme le souligne l'introduction, une utilisation appropriée de la gestion du risque qualité ne supprime pas l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation. Pour autant, une gestion efficace du risque qualité peut faciliter une meilleure prise de décision plus étayée, peut fournir aux autorités compétentes des garanties supérieures quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer la pression de contrôle des autorités compétentes. En outre, la gestion du risque qualité peut faciliter un meilleur usage des ressources par toutes les parties.

La formation du personnel de l'industrie comme des autorités compétentes aux processus de gestion du risque qualité offre une meilleure connaissance des processus de prise de décision et améliore la confiance dans les résultats de la gestion du risque qualité.

La gestion du risque qualité doit être intégrée au fonctionnement habituel de la structure et documentée de façon appropriée. L'Annexe II donne des exemples de situations où la gestion du risque qualité peut fournir des informations susceptibles d'être utilisées dans diverses activités pharmaceutiques. Ces exemples sont fournis à titre d'illustration et ne doivent pas être considérés comme une liste exhaustive ou fermée.

Ces exemples n'ont pas pour objectif de susciter de nouvelles attentes au delà des exigences actuelles de la réglementation.

Exemples d'opérations pour l'industrie et les autorités compétentes (cf. Annexe II) :

- Gestion de la qualité.

Exemples pour les activités industrielles (cf. Annexe II) :

- Développement

- Locaux, équipements et infrastructures
- Gestion des équipements
- Production
- Laboratoire de contrôle et essais de stabilité
- Conditionnement et étiquetage.

Exemples d'opérations pour les autorités compétentes (cf. Annexe II) :

- Activités d'inspection et d'évaluation.

Alors qu'en matière de réglementation les décisions continuent d'être prises au niveau local, une interprétation et une application communes des principes de la gestion du risque qualité peuvent favoriser une confiance réciproque et une harmonisation des décisions entre les autorités compétentes basée sur les mêmes informations. Cette collaboration peut jouer un rôle important dans l'élaboration de principes et de lignes directrices permettant d'intégrer et de promouvoir des pratiques de gestion du risque qualité.

7. Définitions

Acceptation du risque : décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

Analyse de risque : appréciation du risque associé aux dangers identifiés.

Appréciation du risque : processus systématique d'organisation des informations afin d'étayer les décisions dans le cadre d'une gestion du risque. Cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés.

Communication relative au risque : partage des informations relatives à un risque et à sa gestion entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes.

Cycle de vie du produit : toutes les phases de la vie d'un médicament jusqu'à l'arrêt de sa production, comprenant son développement initial et sa commercialisation.

Danger : source potentielle d'un dommage (ISO/IEC Guide 51).

DéTECTABILITÉ : capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

DOMMAGE : conséquences défavorables pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Évaluation du risque : comparaison d'un risque estimé avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

Examen du risque : examen ou surveillance des données provenant du processus de gestion du risque en tenant compte (le cas échéant) des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience liée à ce risque.

Exigences : les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de ceux qui les représentent (par exemple, professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme « exigences » ne recouvre pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires, mais aussi des besoins et des attentes.

Gestion du risque : application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque.

Gestion du risque qualité : processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

Identification du risque : utilisation systématique d'informations permettant d'identifier les sources potentielles de dommages (dangers) se rapportant à un risque ou un problème donné.

Maîtrise du risque : actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque (Guide ISO 73).

Parties prenantes : personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concernée ou se sentir concerné par un risque. Les personnes en charge de la décision peuvent, elles aussi, être des parties prenantes. Dans le cadre de cette ligne directrice, les principales parties prenantes sont les patients, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

Personne(s) en charge de la décision : personne(s) ayant la compétence et l'autorité pour prendre des décisions appropriées dans le domaine de la gestion du risque qualité.

Qualité : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées (se référer à la définition de la qualité d'une substance active et d'un médicament de la ligne directrice ICHQ6A).

Réduction du risque : mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

Risque : combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité (Guide ISO/IEC 51).

Système qualité : ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints.

Tendance : terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s).

8. Références

ICH Q8 Développement pharmaceutique.

ISO/IEC Guide 73:2002 – Gestion du risque - Vocabulaire – lignes directrices à employer dans les normes.

ISO/IEC Guide 51:1999 – Aspects liés à la sécurité - lignes directrices à inclure dans les normes.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 – Analyse de l'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA).

IEC 60812 Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes – Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (Analysis Techniques for system reliability— Procedures for failure mode and effects analysis - FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Analyse de risques et d'opérabilité (Operability Analysis - HAZOP).

ISO 14971:2000 - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.

ISO 7870:1993 – Cartes de contrôle.

ISO 7871:1997 - Cartes des sommes cumulées.

ISO 7966:1993 - Cartes de contrôle pour acceptation.

ISO 8258:1991 - Cartes de contrôle de Shewhart.

What is Total Quality Control ?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Traduit par David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

ANNEXE I : Méthodes et outils de gestion du risque

L'objet de cette annexe est d'offrir un aperçu général de la gestion du risque et des références à certains outils principaux qui peuvent être employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Les références sont données pour aider à améliorer les connaissances et fournir des informations détaillées, sur un outil particulier. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Il est important de noter qu'aucun outil ou jeu d'outils n'est applicable à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

I.1 Méthodes de base de simplification de la gestion du risque

Les techniques simples couramment utilisées pour structurer la gestion du risque en organisant les données et en facilitant la prise de décision, sont, entre autres :

- Les diagrammes,
- Les formulaires de vérification,
- La cartographie de processus,
- Les schémas de cause à effets (aussi appelé diagramme Ishikawa ou diagramme en arête de poisson).

I.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE (cf. IEC 60812) permet une évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit. Une fois les modes de défaillance établis, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles. L'AMDE s'appuie sur la connaissance des produits et des processus. L'AMDE décompose l'analyse de processus complexes en étapes maîtrisables. Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les grands modes de défaillance, leurs causes et leurs effets probables.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDE peut être employée pour établir les priorités en matière de risque et suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

L'AMDE peut s'appliquer aux locaux et équipements et peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou processus. Elle identifie les éléments/opérations au sein du système qui le rendent vulnérable. Les résultats de l'AMDE peuvent servir de base à une nouvelle analyse ou guider le déploiement des ressources.

I.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut être étendue pour intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité, devenant ainsi une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC, cf. IEC 60812). Pour pouvoir effectuer une telle analyse, les spécifications du produit ou du processus sont établies.

L'AMDEC peut identifier les domaines où des mesures préventives supplémentaires peuvent être appropriées pour minimiser les risques.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage. L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.

1.4 Arbre des défaillances (FTA)

L'arbre des défaillances (cf. IEC 61025) est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide de suites logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances.

Cas possibles d'utilisation

L'arbre des défaillances peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est à dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'Arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les données résultant d'une analyse de risque par arbre des défaillances présentent les modes de défaillance sous forme de graphique. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance.

1.5 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit (cf. Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 908, 2003 Annexe 7). Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou de(s) conséquence(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

- (1) mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;
- (2) déterminer les points de contrôle critiques;
- (3) établir les limites critiques;
- (4) créer un système de surveillance des points de contrôle critiques;
- (5) élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés;
- (6) établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP;
- (7) mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisations

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique). L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est

suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

1.6 Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)

Le concept d'une analyse HAZOP (cf. IEC 61882) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou « *brainstorming* » visant à identifier les dangers à l'aide de « mots-clés ». Ces « mots-clés » (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par exemple, contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport au déroulement normal du processus ou à sa conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts en matière de conception ou conduite du processus ou de conception du produit.

Cas possibles d'utilisations

L'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.

1.7 Analyse préliminaire des risques (PHA)

L'analyse préliminaire des risques est un outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non conformité, d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donnés.

L'outil se compose de :

- 1) l'identification de l'éventualité d'apparition d'un risque,
- 2) l'évaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique,
- 3) un classement du danger en combinant la gravité et de la probabilité d'apparition,
- 4) l'identification des mesures correctives possibles.

Cas possibles d'utilisations

L'analyse préliminaire des risques peut être utile pour analyser des systèmes existants ou identifier des dangers dans les cas où le recours à une méthode plus spécifique n'est pas possible. Elle peut être utilisée d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier. L'analyse préliminaire des dangers est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses. En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

1.8 Classement et filtration des risques - «Risk ranking and filtering »

La méthode de « risk ranking and filtering » est un outil de classification et de comparaison des risques entre eux. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite

l'évaluation de multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs, liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composantes qui permettent d'identifier les facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risques permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée à l'aide de différents filtres qui permettent de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

Cas possibles d'utilisations

La méthode de "Risk ranking and filtering » peut servir à établir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels. Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles pour les situations dans lesquelles l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement gérables avec un seul outil d'analyse. La classification des risques est utile pour évaluer des risques qui ont été appréciés de façon quantitative et qualitative au sein d'une même organisation.

I.9 Outils statistiques complémentaires

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision. Une liste des principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique figure ci-après :

i) Cartes de contrôle, par exemple :

- Cartes de contrôle pour acceptation (cf. ISO 7966) ;
- Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites de surveillance (cf. ISO 7873) ;
- Cartes des sommes cumulées (cf. ISO 7871) ;
- Cartes de contrôle de Shewhart (cf. ISO 8258) ;
- Moyenne mobile pondérée.

ii) Plan d'expériences

iii) Histogrammes

iv) Diagrammes de Pareto

v) Analyse de capabilité des procédés

ANNEXE II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité

L'objectif de la présente annexe est d'identifier l'utilisation que l'on peut faire des principes et outils de la gestion de la qualité dans l'industrie et par les autorités compétentes. Cependant le choix d'outils spécifiques de gestion du risque dépend du cas considéré et de son contexte.

Ces applications sont données à titre d'exemple pour illustrer les différentes utilisations possibles de la gestion du risque qualité. Cette annexe n'a pas pour but de créer de nouvelles exigences réglementaires.

II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité

Documentation

Examiner les exigences réglementaires actuelles et la façon de les appliquer ;

Vérifier les règles et procédures existantes et envisager leur révision;

Formation et connaissances

Déterminer le besoin en termes de formation initiale et continue en se basant sur les connaissances, l'expérience et les habitudes de travail du personnel, ainsi que sur une évaluation périodique des formations précédentes (par exemple, leur efficacité).

Mettre en évidence la formation, l'expérience, les qualifications et les capacités du personnel à exécuter une opération avec fiabilité et sans impact négatif sur la qualité du produit.

Défauts qualité

Donner les principes permettant d'identifier, d'évaluer et de communiquer sur l'impact qualité d'un défaut potentiel, d'une réclamation, d'une tendance, d'un écart, d'une enquête, d'un résultat analytique hors spécifications etc...

Améliorer la communication relative au risque et déterminer les mesures appropriées à mettre en œuvre pour traiter les signalements de dommages, conjointement avec les autorités compétentes (par exemple, rappel).

Audit / Inspection

Définir la périodicité et le champ des audits, internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que :

- Les exigences réglementaires existantes;
- Le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise ou du site;
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise;
- La complexité du site;
- La complexité du procédé de fabrication;
- La complexité du médicament et son importance thérapeutique;
- Le nombre et l'importance des dommages (par exemple, rappel de lot);
- Les résultats des audits/inspections précédents;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple, fréquence, volume, nombre de lots);

- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.

Revue périodique

Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue qualité des produits.

Interpréter les données obtenues (par exemple, pour étayer la nécessité d'une revalidation ou d'un changement en matière d'échantillonnage).

Gestion du changement / Maîtrise du changement

Gérer les changements en tenant compte de l'expérience et des informations disponibles provenant du développement pharmaceutique ou de la fabrication.

Évaluer l'impact des changements sur la conformité du produit fini.

Évaluer l'impact sur la qualité du médicament des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie.

Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement, par exemple, contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes.

Amélioration continue

Mettre en œuvre l'amélioration continue des procédés tout au long du cycle de vie du produit.

II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes

Inspection et évaluation

Aider à allouer les ressources, par exemple dans le cadre de la périodicité et de la planification des inspections, et du contenu des inspections et des évaluations (cf. la section « Audit » de l'Annexe II.1).

Évaluer l'importance, par exemple, des défauts de qualité, rappels de lot potentiels et conclusions des inspections.

Déterminer l'opportunité et le type de suivi administratif ou réglementaire d'une inspection.

Évaluer les informations soumises par l'industrie, y compris les informations relatives au développement pharmaceutique.

Évaluer l'impact des changements ou des modifications demandés.

Identifier les risques qui doivent faire l'objet d'un échange entre les inspecteurs et les évaluateurs pour mieux comprendre comment ces risques peuvent être ou sont maîtrisés (par exemple, libération paramétrique, concept PAT / Process Analytical Technology).

II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement

Concevoir un médicament et son procédé de fabrication pour obtenir de façon constante la qualité attendue (voir ICH Q8).

Renforcer la connaissance d'un médicament au travers d'un large éventail de spécifications (par exemple, granulométrie, teneur en eau, fluidité), et de paramètres du procédé.

Évaluer les spécifications clés des matières premières, solvants, substances actives (Active Pharmaceutical Ingredient ou API), excipients ou articles de conditionnement.

Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication (par exemple, en utilisant des informations

provenant du développement pharmaceutique en fonction de l'importance clinique des spécifications qualité et l'aptitude à les contrôler pendant la fabrication).

Diminuer la variabilité des spécifications qualité :

- réduire les défauts des matières et du produit,
- réduire les défauts de fabrication.

Évaluer le besoin d'études complémentaires (par exemple, bioéquivalence, stabilité) lors du passage au stade industriel et pendant les transferts de technologie.

Utiliser le concept de « design space » (cf. ICH Q8).

II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités

Conception des locaux et équipements

Déterminer la conception des locaux, en tenant compte par exemple :

- des flux de matières et de personnel,
- de la maîtrise de la contamination,
- des mesures de lutte contre les nuisibles,
- de la prévention des contaminations croisées,
- des types d'équipements : clos ou non,
- de l'utilisation de zones d'atmosphère contrôlée ou d'isolateurs,
- des locaux ou équipements dédiés ou isolés.

Déterminer la qualité des matériaux pour les équipements et conteneurs en contact avec les produits (par exemple, sélection de la qualité d'acier inoxydable, des joints d'étanchéité, des lubrifiants).

Déterminer les utilités nécessaires (par exemple, vapeur, gaz, source d'énergie, air comprimé, chauffage, centrales de traitement d'air (CTA), eau).

Déterminer le niveau de maintenance préventive pour les équipements associés (par exemple, stock de pièces détachées nécessaires).

L'hygiène dans les locaux

Protéger les produits des dangers environnementaux, y compris des dangers chimiques, microbiologiques et physiques (par exemple, en déterminant un habillage approprié et des règles d'hygiène).

Protéger l'environnement des dangers liés au produit fabriqué (personnel, risque de contaminations croisées).

Qualification des locaux, du matériel, des utilités.

Déterminer la portée et l'étendue de la qualification des locaux, des bâtiments et des équipements de production et/ou instruments de laboratoire (en incluant les méthodes d'étalonnage).

Nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement

Déterminer le niveau de nettoyage en fonction du contexte (par exemple, équipement dédié ou non, production en continu ou par lot).

Déterminer des limites acceptables pour la validation de nettoyage.

Étalonnage/maintenance préventive

Déterminer une fréquence adaptée pour les opérations d'étalonnage et de maintenance préventive.

Systèmes informatisés et automates

Sélectionner le modèle de matériel et de logiciel informatique (par exemple, module, structure, tolérance aux défaillances).

Déterminer l'étendue de la validation, par exemple :

- identification des paramètres de performance critique ;
- détermination des besoins et du modèle ;
- examen des codes sources ;
- étendue des tests et méthodologie;
- fiabilité des enregistrements et des signatures électroniques.

II.5 Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs et des sous-traitants

Fournir une évaluation détaillée des fournisseurs et des sous-traitants (par exemple, audits, contrats qualité passés avec les fournisseurs).

Matières premières

Estimer les différents risques qualité possibles liés à la variabilité des matières premières (par exemple, limite de validité, voie de synthèse).

Utilisation des matières

Déterminer la possibilité d'utiliser des matières en quarantaine (par exemple, utilisation en fabrication).

Déterminer l'opportunité des retraitements ou de réutiliser des produits retournés.

Stockage, logistique et distribution

Évaluer les dispositions prises pour les conditions de transport et de stockage des médicaments (par exemple, température, humidité, type de conteneurs).

Déterminer les conséquences possibles sur la qualité d'un médicament d'une déficience des conditions de stockage ou de transport (par exemple, gestion de la chaîne du froid) conjointement avec d'autres lignes directrices ICH.

Entretenir les infrastructures (par exemple, capacité à garantir des conditions correctes d'expédition, de stockage intermédiaire, de manipulation de produits dangereux et de substances réglementées, de stockage sous douane).

Fournir des informations sur la disponibilité des produits (par exemple, classification des risques de la chaîne d'approvisionnement).

II.6 Intégration de la gestion du risque qualité dans la production

Validation

Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation (par exemple, méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements).

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par exemple, échantillonnage, surveillance et revalidation).

Différencier les étapes critiques et non critiques des procédés pour faciliter la conception d'une étude de validation.

Échantillonnage et contrôles en cours de fabrication

Évaluer la fréquence et l'étendue des contrôles en cours de fabrication (par exemple, pour justifier un contrôle allégé).

Évaluer et justifier l'utilisation de technologies PAT dans le cas d'une libération paramétrique et d'une libération en temps réel.

Planification des productions.

Déterminer une planification appropriée de la production (par exemple, production par campagne ou non, et production sur des équipements dédiés).

II.7 Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité

Résultats analytiques « hors spécifications »

Déterminer l'origine d'un résultat analytique hors spécifications et les actions correctives nécessaires.

Date de recontrôle / date de péremption

Évaluer les fréquences de recontrôle des matières premières, excipients et produits intermédiaires en fonction de leurs conditions de stockage.

II.8 Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage

Conception des conditionnements

Concevoir le conditionnement secondaire pour protéger le produit dans son conditionnement primaire (par exemple, pour garantir l'inviolabilité du produit, la lisibilité de l'étiquette).

Système de fermeture du récipient

Déterminer les paramètres clés permettant de choisir un système de fermeture du récipient.

Contrôle des étiquettes

Concevoir les procédures de contrôle des étiquettes pour prévenir le risque de confusion entre les étiquettes de différents produits ou entre les différentes versions d'une même étiquette.

Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)

PREAMBULE

Le document ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique a été adopté, dans sa version définitive (étape 4), lors de la réunion du comité directeur de l'ICH en juin 2008.

En vertu de l'article 6 de la Directive 2003/94/EC et de la Directive 91/412/EEC, les titulaires d'une autorisation de fabrication sont déjà dans l'obligation de bâtir et de mettre en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, et ce, afin d'assurer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des orientations sont données au sein du premier chapitre du guide des BPF.

ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit. Au moment de la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10, il a également été reconnu nécessaire une mise à jour des chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif. Néanmoins, son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

SOMMAIRE

1. Système qualité pharmaceutique	143
1.1. Introduction	143
1.2. Domaine d'application	143
1.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7	144
1.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires	144
1.5. Les objectifs de l'ICH Q10	144
1.6. Les facilitateurs : la gestion des connaissances et des risques qualité	145
1.7. Eléments de conception et contenu	145
1.8. Le manuel qualité	146
2. Responsabilité de la direction	146
2.1. L'engagement de la direction	146
2.2. La politique qualité	147
2.3. Planification de la qualité	147
2.4. Gestion des ressources	147
2.5. Communication interne	147
2.6. Revue de direction	147
2.7. Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés	147
2.8. La maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit	148
3. Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit.	148
3.1. Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie	148
3.2. Les éléments du système qualité pharmaceutique	149
4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique	153
4.1. Revue de la direction du système qualité pharmaceutique	153
4.2. Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique	153
4.3. Résultats de la revue de direction et de la surveillance	154
5. Glossaire	154
ANNEXE 1	157
ANNEXE 2	158

Systeme qualite pharmaceutique

1.1. Introduction

Ce document etablit une nouvelle ligne directrice tripartite ICH qui decrit un modele de systeme efficace de management de la qualite pour l'industrie pharmaceutique, denomme « systeme qualite pharmaceutique ». Ce terme designe donc, au sein de ce document, le modele porte par l'ICH Q10.

L'ICH Q10 decrit un modele global de systeme qualite pharmaceutique efficace, base sur les concepts qualite de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences reglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient egalement en complement de l'ICH Q8 « Developpement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualite ». L'ICH Q10, en tant que modele, peut etre mis en oeuvre tout au long des differentes etapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve egalement au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation a creer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles reglementairement opposables. En consequence, les specifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorites reglementaires a un systeme qualite pharmaceutique efficace destine a ameliorer la qualite et la disponibilite des medicaments a travers le monde et dans l'interet de la sante publique. Sa mise en place – tout au long du cycle de vie du produit – doit faciliter l'innovation, l'amelioration continue et renforcer le lien entre les activites de developpement pharmaceutique et de fabrication.

1.2. Domaine d'application

Cette directive s'applique a l'ensemble des systemes intervenant au niveau du developpement et de la production des substances actives et des medicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie.

Les elements de l'ICH Q10 doivent etre appliques de maniere appropriee et proportionnee a chacune des etapes constitutives du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi leurs differences et objectifs propres (voir section 3).

En ce qui concerne cette directive, le cycle de vie d'un produit (qu'il soit nouveau ou deja existant) inclut les activites techniques suivantes :

- **Développement pharmaceutique**
 - développement de la substance active ;
 - formulation (y compris le conditionnement et le systeme de fermeture) ;
 - fabrication des medicaments experimentaux;
 - développement du systeme de delivrance (si applicable) ;
 - développement du procede de fabrication et de mise a l'echelle industrielle ;
 - développement des methodes analytiques.
- **Transfert de technologie**
 - transfert des nouveaux produits, du developpement a la fabrication ;
 - transfert des produits commercialises dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.
- **Fabrication commerciale**
 - acquisition et controles des composants ;

- fourniture des installations, des utilités et des équipements ;
 - production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;
 - contrôle qualité et assurance qualité;
 - libération ;
 - stockage ;
 - distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros).
- Arrêt du produit
 - conservation de la documentation ;
 - conservation des échantillons ;
 - évaluation continue des produits et retour d'information.

1.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7

Les exigences BPF – dont celles applicables aux substances actives –, la directive ICH Q7 ainsi que les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. Afin de satisfaire aux objectifs décrits ci-après, l'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF, en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction. L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF.

Les BPF ne s'adressent pas explicitement à tous les stades du cycle de vie du produit (par exemple, le développement). Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au sein de cette ligne directrice visent à encourager l'utilisation des sciences et de l'approche basée sur les risques, à chaque stade du cycle de vie du produit, favorisant ainsi son amélioration continue.

1.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires

Les approches réglementaires spécifiques à un produit ou à un site de fabrication doivent être proportionnées au niveau de compréhension du produit et du procédé, aux résultats de la gestion des risques qualité et à l'efficacité du système qualité pharmaceutique. Celle-ci peut être évaluée, dès lors que le système est opérationnel, par les autorités réglementaires, au cours d'une inspection du site de fabrication. Les opportunités potentielles d'amélioration des approches scientifiques et d'analyse des risques sont identifiées en annexe 1. Les processus réglementaires seront déterminés par région.

1.5. Les objectifs de l'ICH Q10

La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs, visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF.

1.5.1. Assurer la réalisation du produit

Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

1.5.2. Etablir et maintenir une phase de maîtrise

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du

maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

1.5.3. Faciliter l'amélioration continue

Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

1.6. Les facilitateurs : la gestion des connaissances et des risques qualité

L'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité permettra à l'entreprise de mettre en œuvre l'ICH Q10 avec succès et de manière efficace. Ces facilitateurs favoriseront la réalisation des objectifs, décrits en section 1.5, en apportant les moyens nécessaires aux décisions basées sur les risques et les sciences et qui concernent la qualité des produits.

1.6.1. Gestion des connaissances

La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à son arrêt de commercialisation (celui-ci étant inclus). Par exemple, l'approche scientifique des activités de recherche et développement permettent de comprendre le produit et le procédé. La gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Les sources de connaissances incluent – sans être limitées au savoir préalable (domaine public comme documenté en interne) – : les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologies, les études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du produit, les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de gestion des changements.

1.6.2. Gestion des risques qualité

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie. La ligne directrice ICH Q9 renseigne sur les principes et les exemples d'outils de gestion des risques qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique.

1.7. Éléments de conception et contenu

- a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.
- b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents objectifs et degrés de connaissance disponible.
- c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontré au niveau du site.
- d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et des composants achetés, tel que décrit en section 2.7.

- e) Les responsabilités de la direction, telles qu'explicitées en section 2, doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.
- f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants (cf. section 3) : la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctrices, la gestion des changements et la revue de direction.
- g) Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

1.8. Le manuel qualité

Un manuel qualité – ou tout autre approche documentaire équivalente – doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit comprendre :

- a) La politique qualité (voir section 2) ;
- b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;
- c) L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle.
- d) Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique (voir section 2).

2. Responsabilité de la direction

Le leadership est essentiel à la mise en place et au maintien de l'engagement qualité de l'entreprise et de la performance du système qualité pharmaceutique.

2.1. L'engagement de la direction

a) La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.

b) La direction doit :

- 1) Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace ;
- 2) Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;
- 3) Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;
- 4) Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique.

S'assurer de la communication et de la compréhension de ces interactions à tous les niveaux de l'organisation. Une structure/ unité indépendante dédiée à la qualité est une exigence régionale et doit disposer de l'autorité suffisante pour assumer ses responsabilités vis-à-vis du système qualité pharmaceutique.

- 5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;
- 6) Promouvoir l'amélioration continue ;
- 7) Engager les ressources appropriées.

2.2. La politique qualité

- a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;
- b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.
- c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.
- d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

2.3. Planification de la qualité

- a) La direction doit assurer que les objectifs qualité, nécessaires à la mise en œuvre de la politique qualité, sont définis et communiqués.
- b) Les objectifs qualité doivent être supportés à tous les niveaux pertinents de l'entreprise.
- c) Les objectifs qualité doivent être alignés à la stratégie de l'entreprise et être cohérents avec sa politique qualité.
- d) La direction doit fournir les ressources et formations appropriés pour atteindre les objectifs qualité.
- e) Les indicateurs de performance mesurant les progrès réalisés dans l'achèvement des objectifs qualité doivent être établis, surveillés, communiqués régulièrement et engagés des actions appropriées, telles que décrites dans la section 4.1 de ce document.

2.4. Gestion des ressources

- a) La direction doit déterminer et donner les moyens suffisants et adéquats (humain, financier, matériel, et en termes d'installations et d'équipements) pour mettre en place et maintenir le système qualité pharmaceutique et pour améliorer continuellement son efficacité.
- b) La direction doit s'assurer que les ressources sont convenablement utilisées pour un produit, processus ou site.

2.5. Communication interne

- a) La direction doit s'assurer que les processus de communication adéquats sont établis et mis en œuvre au sein de l'organisation.
- b) Les processus de communication doivent permettre des flux appropriés d'information entre tous les niveaux de l'entreprise.
- c) Les processus de communication doivent permettre une remontée appropriée et opportune des problèmes sur la qualité des produits et sur le système qualité pharmaceutique.

2.6. Revue de direction

- a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers des revues de direction, et ce, afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.
- b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé, de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit en section 3 et 4.

2.7. Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés

Le système qualité pharmaceutique (parmi lequel les responsabilités de la direction décrites au sein de cette section) s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-

traitées, ainsi qu'à la qualité des composants achetés. L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous-traitées et de la qualité des composants achetés. Ces processus doivent intégrer la question du risque qualité et :

- a) Evaluer, avant toute externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au travers d'une chaîne de décision bien définie (par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation du composant) ;
- b) Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités mises en jeu entre les parties impliquées. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ;
- c) Surveiller et examiner la performance du contractant et la qualité des composants achetés au fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ;
- d) S'assurer de l'origine de tous les composants et matières premières réceptionnés afin de s'assurer qu'ils proviennent d'une chaîne d'approvisionnement agréée.

2.8. La maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit

Lors que les droits de propriété d'un produit sont modifiés (par exemple, par le biais d'acquisitions), la direction doit considérer la complexité de ce changement et s'assurer que :

- a) Les responsabilités sont définies pour toutes les entreprises impliquées ;
- b) L'information nécessaire a bien été transférée.

3. Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit.

Cette partie décrit les différents objectifs de chacune des étapes du cycle de vie, ainsi que les quatre éléments spécifiques au système qualité pharmaceutique (qui complètent les exigences des BPF pour atteindre les objectifs d'ICH Q10, comme décrit au paragraphe 1.5). Ceci ne remet pas en cause les exigences des BPF.

3.1. Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie

Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie sont décrits ci-dessous.

3.1.1. Développement pharmaceutique

L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son procédé de fabrication, et ce afin de satisfaire, de manière consistante, à un niveau de performance attendu, de répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé et aux exigences des autorités réglementaires et des clients en interne. Les approches de développement pharmaceutique sont décrites au sein de l'ICH Q8. Les résultats des études de développement exploratoire et clinique – bien qu'étant en dehors du domaine d'application de cette ligne directrice – sont des éléments d'entrée au développement pharmaceutique.

3.1.2. Transfert de technologies

L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer la connaissance sur le produit et le procédé entre le développement et la fabrication, à l'intérieur ou entre sites de fabrication pour la réalisation du produit. Cette connaissance est à l'origine du procédé de fabrication, de la stratégie de contrôle et de l'approche des processus de validation et d'amélioration continue.

3.1.3. Fabrication commerciale

Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis maintenir une phase de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue. Le système qualité

pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont régulièrement satisfaites, que la performance du procédé est correctement atteinte, que l'ensemble des systèmes de contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le champ des connaissances est sans cesse élargi.

3.1.4. Arrêt du produit

L'objectif d'un arrêt de commercialisation est de gérer de manière efficace cette fin de vie. Une approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de maîtriser les différentes activités, telles que la conservation des documents et des échantillons et le maintien de l'évaluation du produit (par exemple, par les réclamations ou les études de stabilité) et des retours d'information, conformément aux exigences réglementaires.

3.2. Les éléments du système qualité pharmaceutique

Les éléments décrits ci-après peuvent aussi être requis en partie par les BPF. Cependant, le modèle de l'ICH Q10 a pour objectif de renforcer ces différents éléments, promouvant ainsi une approche de la qualité du produit en fonction de son cycle de vie. Ces quatre éléments sont :

- un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- un système d'actions préventives et correctrices ;
- un système de gestion des changements ;
- une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

Ces éléments doivent être appliqués de manière cohérente et proportionnée au stade du cycle de vie dans lequel se trouve chacun des produits, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres à chaque stade.

Les entreprises sont encouragées, tout au long du cycle de vie du produit, à évaluer les opportunités d'approches innovantes pour l'amélioration de la qualité des produits.

Chaque élément décrit ci-après est accompagné d'un tableau illustrant quelques exemples d'application possible selon le cycle de vie du produit.

3.2.1. Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit, et ce, afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue. Le système de surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit doit :

- a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir une stratégie de contrôle. Cela peut inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et composants constitutifs du produit, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini et aux méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux d'information amont et aval en temps utile, et les actions préventives et correctives appropriées ;
- b) Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques) ;
- c) Analyser les paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise ;

- d) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit, afin d'identifier les activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou de les maîtriser ;
- e) Prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient interne ou externe à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les refus, les non conformités, les rappels, les déviations et les écarts d'audit et d'inspection) ;
- f) Fournir les connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du procédé, enrichir l'espace de conception (si établi) et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé.

Tableau I: Application du système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances générées et les surveillances conduites lors du développement pharmaceutique sur le procédé et le produit peuvent être utilisées pour établir la stratégie de contrôle de la production.	La surveillance déployée lors de la mise à l'échelle industrielle des capacités de production peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie des activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert de technologie et les activités de mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de s'assurer des performances dans un état de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, une surveillance, telle que les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues pour se conformer aux réglementations régionales.

3.2.2. Système d'actions correctives et préventives (CAPA)

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque, conformément à la ligne directrice ICH Q9. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

Tableau II: Application du système d'actions correctives et préventives tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit et du procédé est explorée. La méthodologie CAPA est utile dès lors que les actions préventives et correctrices sont intégrées au design itératif et au processus de développement.	Le système CAPA peut être utilisé comme un système efficace de flux d'information en amont/ aval et d'amélioration continue.	Le système CAPA doit être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.	Le système CAPA doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du produit. L'impact sur les produits encore sur le marché doit être pris en compte, ainsi que les autres produits éventuellement concernés.

3.2.3. Système de gestion des changements

L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit et les CAPA sont les moteurs des changements. Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements. Il y a généralement des différences d'exigences dans les processus de gestion des changements, avant la soumission réglementaire initiale mais aussi après, lorsque des modifications au dossier réglementaire sont requises en application des exigences régionales.

- a) Le système de gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.
- b) Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit :
- c) La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque ;
- d) Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de gestion des changements de l'entreprise ;

Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires),

afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.

Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit.

Tableau III: Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de gestion des changements doivent être consistantes avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de gestion des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies.	Un système établi de gestion des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques.	Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de gestion des changements.

3.2.4. Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

La revue de direction doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit sont présentes et maîtrisées tout au long du cycle de vie. Elle peut être envisagée, selon la taille et la complexité de l'entreprise, sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de management dès lors qu'elle intègre des processus opportuns de communication et de remontée des informations relatives à des problématiques qualité appropriées à la direction.

a) Le système de revue de direction doit inclure :

1) Les résultats des inspections réglementaires, des audits et de toutes autres évaluations, ainsi que les engagements pris auprès des autorités sanitaires ;

2) Les revues périodiques qualité qui intègrent :

- i. des mesures de la satisfaction client au travers notamment des réclamations et des rappels ;
- ii. les conclusions sur la performance du procédé et sur la surveillance de la qualité du produit ;
- iii. l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.

3) Toutes actions de suivi relatives aux précédentes revues de direction.

- b) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriés, telles que :
- i. Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrications et sur les produits ;
 - ii. De la mise à disposition, de la formation, de l'allocation (ou réallocation) de ressources ;
 - iii. Du captage et de la diffusion de connaissances.

Tableau IV: Application de la revue par la direction des performances du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les aspects des revues de direction peuvent être envisagés de manière à assurer l'adéquation des produits et de la conception des processus.	Les aspects des revues de direction doivent être envisagés de manière à s'assurer que le produit et le procédé développés peuvent être mis en œuvre à l'échelle industrielle.	Les revues de direction doivent être un système structuré, tel que décrit précédemment, et doivent supporter l'amélioration continue.	Les revues de direction doivent inclure des paramètres tels que la stabilité du produit et les réclamations sur la qualité du produit.

4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

Ce chapitre décrit les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continue le système qualité pharmaceutique.

4.1. Revue de la direction du système qualité pharmaceutique

a) La direction doit disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système de qualité pharmaceutique. Cela doit inclure :

b) Une mesure de la réalisation des objectifs du système qualité pharmaceutique ;

Une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple :

- 1) les réclamations, déviations, CAPA et le processus de gestion des changements ;
- 2) les retours d'information sur les activités sous-traitées ;
- 3) les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les audits ;
- 4) les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

4.2. Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique

Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

- a) De nouvelles réglementations, directives ou problématiques qualité pouvant impacter le système qualité pharmaceutique ;
- b) Des innovations pouvant renforcer le système qualité pharmaceutique ;
- c) Des changements d'environnement et d'objectifs commerciaux ;
- d) Des changements de droits de propriété des produits.

4.3. Résultats de la revue de direction et de la surveillance

Les résultats de la revue de direction sur le système qualité pharmaceutique et de la surveillance des facteurs internes et externes peuvent inclure :

- a) Des améliorations du système qualité pharmaceutique et des processus associés ;
- b) Une allocation ou une réallocation des ressources et/ou de la formation du personnel ;
- c) Des révisions de la politique qualité et des objectifs qualité ;
- d) La documentation et la communication opportune et efficace des résultats de la revue de direction et des actions mises en œuvre, y compris la remontée appropriée des problèmes à la direction.

5. Glossaire

Les définitions de l'ICH et de l'ISO sont utilisées au sein de l'ICH Q10 dès lors qu'elles existent. Dans le cas de l'ICH Q10, les termes « exigence », « exigences » et « nécessaire » correspondent aux définitions ISO et ne reflètent pas nécessairement une exigence réglementaire. La source des définitions est identifiée entre parenthèse à chaque fin de définition. En l'absence de définition appropriée existante au sein de l'ICH ou d'ISO, une définition propre à l'ICH Q10 a été développée.

Capacité d'un processus :

Capacité d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit. Le concept de capacité d'un processus peut aussi être défini en termes statistiques. (ISO 9000 :2005)

Gestion des changements :

Une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements. (ICH Q10)

Amélioration continue :

Activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences. (ISO 9000 :2005)

Stratégie de contrôle :

Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés :

- à la substance active, aux matières premières et aux composants du produit ;
- aux installations et conditions de fonctionnement des équipements ;
- aux contrôles en cours de fabrication ;
- aux spécifications du produit fini ;
- ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH Q10).

Action corrective :

Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. NOTE : une action corrective est entreprise pour éviter la récurrence alors qu'une action préventive est entreprise pour éviter l'occurrence. (ISO 9000 :2005)

Espace de conception :

Combinaison multidimensionnelles de composants variables (exemple : qualité des matières premières), de paramètres des procédés, et de leurs interactions, qui a démontré que la qualité du produit est garantie. (ICH Q8)

Facilitateur :

Un outil ou un processus qui fournit les moyens d'atteindre un objectif. (ICH Q10)

Flux d'informations en amont/ aval :

Aval : Modification ou contrôle d'un processus ou d'un système par ses résultats ou effets.

Amont : Modification ou contrôle d'un processus par anticipation de ses résultats ou effets. (Oxford Dictionary of English by Oxford University Press, 2003) Les flux d'informations en amont et en aval peuvent être appliqués techniquement aux stratégies de contrôle des processus ou conceptuellement en management de la qualité. (ICH Q10)

Innovation :

Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)

Gestion des connaissances :

Approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations relatives aux produits, aux procédés de fabrications et aux composants. (ICH Q10)

Activités sous-traitées :

Activités conduites par un accepteur d'ordre (contractant) en vertu d'un accord écrit avec un donneur d'ordre. (ICH Q10)

Indicateurs de performance :

Valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectifs qualité illustrant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système. Dans certaines régions, le terme « mesures des performances » peut aussi être utilisé. (ICH Q10)

Système qualité pharmaceutique (SQP) :

Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité. (ICH Q10 basé sur la définition de l'ISO 9000 :2005)

Action préventive :

Action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable. NOTE : une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence tandis qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence. (ISO 9000 :2005)

Réalisation du produit :

Réalisation du produit avec les attributs qualité appropriés pour satisfaire les besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (dont le respect de l'AMM) et les exigences des clients en interne. (ICH Q10)

Qualité :

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences. (ICH Q9)

Manuel qualité :

Document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme. (ISO 9000 :2005)

Objectifs qualité :

Un moyen de traduire la politique qualité et les stratégies en des activités mesurables. (ICH Q10)

Planification de la qualité :

Partie du management de la qualité axée sur la fixation des objectifs qualité et la spécification des processus opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité. (ISO 9000 :2005)

Politique qualité :

Orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction. (ISO 9000 :2005)

Management des risques qualité :

Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la révision des risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie. (ICH Q9)

Direction :

Personne ou groupe de personne qui oriente et contrôle une entreprise ou un site au plus haut niveau et qui est pourvu de l'autorité et des responsabilités pour mobiliser les ressources au sein de cette entreprise ou de ce site (ICH Q10 basé sur la définition de l'ISO 9000 :2005).

Phase maîtrisée :

Phase pendant laquelle un panel de contrôles assure systématiquement (de façon reproductible), la performance du procédé et de la qualité du produit. (ICH Q10)

ANNEXE 1

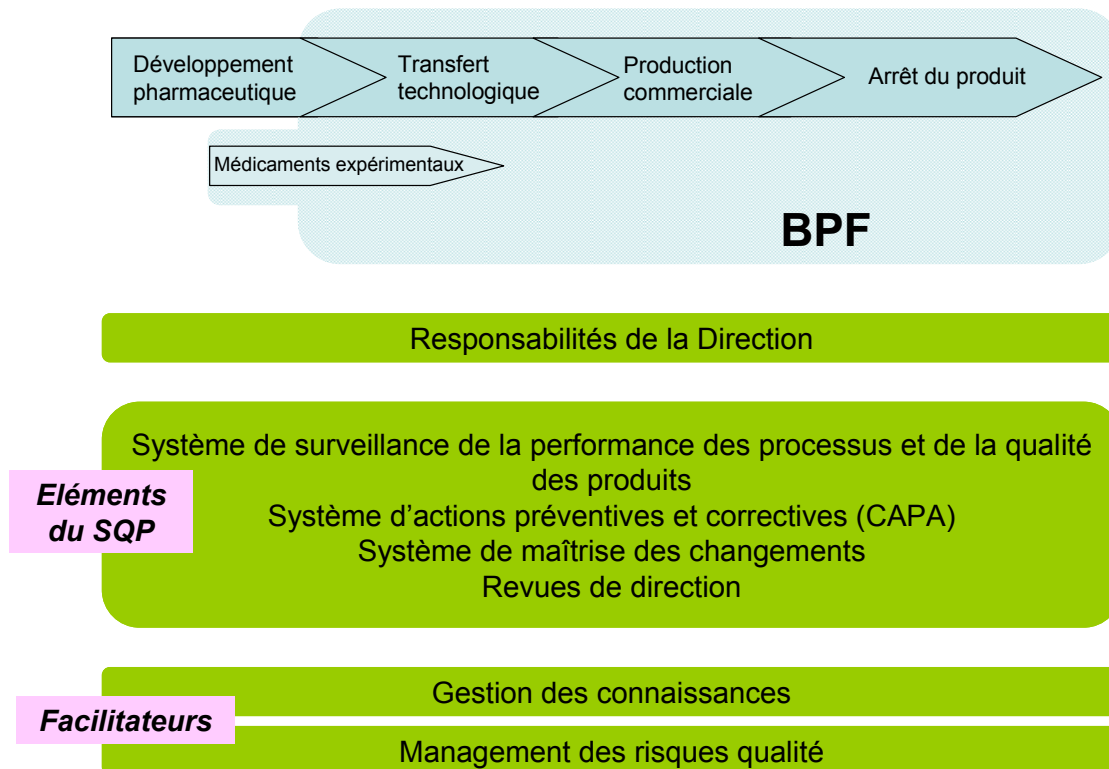
Opportunités potentielles pour améliorer les approches scientifiques et basées réglementairement sur les risques *

*Note : Cette annexe reflète les opportunités potentielles pour améliorer les approches réglementaires. Les processus réglementaires applicables seront déterminés par région.

Scénario et opportunités potentielles

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	Faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; mettre en place la libération paramétrique des lots.
4. Démontrer la compréhension du produit et du procédé et l'efficacité du système qualité pharmaceutique, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8, ICH Q9 et ICHQ10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires. Faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; optimiser les processus de changements post AMM basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; établir la libération paramétrique des lots.

ANNEXE 2



Ce schéma illustre les principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (SQP). Le SQP couvre l'ensemble du cycle de vie d'un produit, incluant le développement pharmaceutique, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit, conformément à ce qui est illustré dans la partie supérieure du schéma SQP. De la même manière, ce schéma montre que certaines spécifications du SQP s'étendent au-delà des exigences BPF et que celles-ci s'appliquent également à la fabrication des produits expérimentaux.

La première barre horizontale souligne l'importance des responsabilités de la direction (expliquées dans le chapitre 2) au regard de toutes les étapes du cycle de vie du produit. La barre horizontale suivante liste les éléments du SQP qui constituent les piliers principaux du modèle. Ces éléments doivent être appliqués de manière adaptée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie, en reconnaissant les opportunités d'identifier les domaines d'amélioration continue.

Enfin, les barres horizontales du bas représentent les facilitateurs du point de vue de la gestion des connaissances et du risque qualité, qui sont également valables pour toutes les étapes du cycle de vie. Ces facilitateurs supportent les objectifs du SQP, i.e. atteindre la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue.

Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

Accords sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels, et autres accords applicables, relatifs aux BPF, avec l'Union Européenne, intervenants dans le cadre des Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM).

Dans le cadre des ARM – annexe sectorielle sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) – un programme de certification des lots est requis pour les médicaments couverts par l'annexe pharmaceutique. La certification des lots est aussi exigée dans le cadre des Accords sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels (ACAA) et autres accords applicables, relatifs aux BPF, entre des pays tiers et l'Union Européenne (UE).

Les exigences internationales harmonisées pour le contenu du certificat de lot sont énoncées au sein de ce document.

Chacun des lots transférés entre pays signataires d'un accord relatif aux BPF doit être accompagné d'un certificat de lot délivré par le fabricant du pays exportateur. Dans le cadre des ARM, tous les établissements de fabrication doivent être situés dans le pays délivrant le certificat ou dans un autre pays signataire de l'ARM et bénéficiant d'une réciprocité des accords actuellement en vigueur. Dans le cadre de l'ACAA de l'Union Européenne avec Israël (une fois qu'il sera mis en œuvre), tous les sites de contrôle qualité devront être situés en Israël ou dans un des Etats membres de l'UE.

Ce certificat doit être délivré après une analyse qualitative et quantitative complète de toutes les substances actives et autres composants pertinents, afin de garantir que la qualité des médicaments est conforme aux spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur. Le certificat de lot attestera que le lot satisfait aux spécifications et qu'il a été fabriqué en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du pays importateur; en détaillant les spécifications du médicament, les méthodes analytiques utilisées et les résultats obtenus. Il doit comporter une déclaration selon laquelle les documents relatifs à la fabrication, au conditionnement ainsi qu'au contrôle qualité du lot ont été examinés et jugés conformes aux BPF. Le certificat de lot doit être signé par la personne responsable en charge de certifier que le lot est apte à être libéré en vue de sa vente ou de sa distribution/ exportation.

L'importateur / l'établissement pharmaceutique en charge de la libération du lot du médicament doit recevoir et conserver le certificat de lot établi par le fabricant du pays exportateur. Le certificat doit être disponible, à la demande des agents de l'autorité réglementaire du pays exportateur. Cette certification établie pour chaque lot par le fabricant est essentielle pour dispenser des opérations de recontrôle qualité l'importateur/ l'établissement en charge de la libération du lot (pour l'UE, voir Directive 2001/83/CE Art. 51.2 and Directive 2001/82/EC Art. 55.2 ; pour la France, voir article R. 5124-52 du Code de la Santé Publique et la ligne directrice 16 du guide des BPF).

S'il y a lieu, ce certificat de lot doit aussi être mis en œuvre pour les produits non finis, tels que les produits intermédiaires, vrac ou partiellement conditionnés.

Ce certificat peut aussi être utilisé pour les substances pharmaceutiques actives et les médicaments expérimentaux utilisés dans le cadre des autorisations d'essais cliniques.

Les présentes exigences harmonisées ont été convenues bilatéralement par l'Union européenne avec les autorités réglementaires des pays suivants : l'Australie, le Canada, Israël, le Japon, la Nouvelle Zélande et la Suisse.

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER A EN-TETE DU FABRICANT EXPORTATEUR]

1. Nom du produit
 2. Pays importateur
 3. Numéro d'autorisation de mise sur le marché ou numéro d'autorisation de l'essai clinique
 4. Teneur/ Dosage
 5. Forme galénique
 6. Taille et type de conditionnement
 7. Numéro de lot
 8. Date de fabrication
 9. Date d'expiration
 10. Nom, adresse et numéro d'autorisation de tous les établissements de fabrication et de contrôle qualité
 11. Certificats BPF de tous les établissements listés à l'item 10 ou, si disponible, les numéros de référence EudraGMDP
 12. Résultats d'analyse
 13. Commentaires
 14. Déclaration de certification
 15. Nom et fonction/ titre de la personne autorisant la libération du lot
 16. Signature de la personne autorisant la libération du lot
 17. Date de signature
-

Notes explicatives

1 Nom du produit

Nom de la spécialité pharmaceutique, marque déposée, nom commercial ou dénomination commune internationale dans le pays importateur, selon le cas. Pour les médicaments expérimentaux (IMP), le numéro de code tel que visé dans la demande d'essai clinique.

2 Pays importateur

3 Numéro d'autorisation de mise sur le marché ou numéro d'autorisation de l'essai clinique

Numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit dans le pays importateur. Pour les médicaments expérimentaux, le numéro d'autorisation de l'essai clinique ou une référence à cet essai sera fourni dès lors qu'il est disponible.

4 Teneur/ Dosage

Identité (nom) et quantité par unité posologique de toutes les substances actives/composants. Les médicaments expérimentaux incluent également les placebos. Les informations communiquées pour les médicaments expérimentaux devront l'être de manière à ne pas lever la mise en insu de l'essai clinique.

5 Forme galénique ou forme pharmaceutique, par exemple : comprimés, gélules, pommades.

6 Taille et type de conditionnement

C'est à dire la capacité du contenant et sa forme, e.g. flacons, bouteilles, blisters, etc.

7 Numéro de lot

Spécifique au lot du médicament par une combinaison unique de chiffres, de lettres ou de symboles. Ce numéro servant à l'identifier et à partir duquel il est possible de déterminer l'historique de fabrication et de distribution.

8 Date de fabrication

Conformément aux exigences nationales (locales) du pays importateur.

9 Date de péremption

La date apposée sur le conditionnement/ l'étiquette d'un médicament, indiquant 1/ la durée pendant laquelle le produit est conforme aux spécifications autorisée à péremption acceptée par le pays importateur, selon des conditions de conservation définies, et 2/ le moment à partir duquel il ne doit plus être utilisé.

10 Nom, adresse et numéro d'autorisation des établissements de fabrication et de contrôle qualité

Tous les établissements intervenant dans la fabrication du médicament – les étapes de conditionnement et d'étiquetage incluses – et le contrôle qualité du lot doivent être mentionnés avec leur nom, leur adresse et leur numéro d'autorisation. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur l'autorisation de fabrication.

11 Certificats BPF de tous les établissements listés à l'item 10 ou, si disponibles, les numéros de référence EudraGMDP

Les numéros de certificat et/ou numéros de référence EudraGMDP doivent être indiqués sous cet item.

12 Résultats d'analyses

Doivent inclure les spécifications autorisées, tous les résultats obtenus et les références aux méthodes utilisées (peut faire référence à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et joint).

13 Commentaires/remarques

Toute autre information pouvant être utile à l'importateur et/ ou l'inspecteur vérifiant la conformité du certificat de lot (telle, par exemple, les conditions particulières de stockage ou de transport).

14 Déclaration de certification

L'attestation doit couvrir toutes les activités de fabrication (dont le conditionnement et l'étiquetage) et le contrôle qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : *"Par la présente, j'atteste que les renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de médicament a été fabriqué, incluant son conditionnement et son contrôle qualité, par le(s) établissement(s) mentionné(s) ci-dessus, en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire compétente, ainsi qu'avec les exigences/ spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur (ou le dossier du médicament expérimental). Les données visant la fabrication du lot, son conditionnement et ses analyses ont été revues et trouvées conformes aux BPF".*

15 Nom et fonction/ titre de la personne autorisant la libération du lot

Incluant le nom et l'adresse, si plusieurs établissements sont mentionnés à l'item 10.

16 Signature de la personne autorisant la libération du lot**17 Date de signature**

ANNEXES (LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES)

SOMMAIRE

LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES	170
PRINCIPE.....	170
GENERALITES.....	170
<i>Isotechnie</i>	174
<i>Technologie de formage/remplissage/scellage</i>	174
<i>Produits stérilisés dans leur récipient final</i>	175
<i>Préparation aseptique</i>	175
PERSONNEL.....	176
LOCAUX.....	177
MATERIEL.....	178
DESINFECTION.....	178
PRODUCTION.....	179
STERILISATION.....	180
<i>Stérilisation par la chaleur</i>	181
<i>Stérilisation par irradiation</i>	182
<i>Stérilisation à l'oxyde d'éthylène</i>	182
<i>Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final</i>	183
DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION.....	183
CONTROLE DE LA QUALITE.....	184
ANNEXE 2 : FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN	185
CHAMP D'APPLICATION.....	185
PRINCIPE.....	189
PARTIE A. ORIENTATIONS GÉNÉRALES.....	190
<i>Personnel</i>	190
<i>Locaux et équipement</i>	191
<i>Animaux</i>	193
<i>Documentation</i>	194
<i>Production</i>	195
<i>Matières premières et matières premières de départ</i>	195
<i>Système de lot de semence et de banque cellulaire</i>	197
<i>Principes de fonctionnement</i>	198
<i>Contrôle de la qualité</i>	200
PARTIE B. LIGNES DIRECTRICES SPÉCIFIQUES RELATIVES AUX TYPES DE PRODUITS SÉLECTIONNÉS.....	201

<i>B1. PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE</i>	201
<i>B2. PRODUITS ALLERGÈNES</i>	202
<i>B3. PRODUITS À BASE D'IMMUNOSÉRUMS D'ORIGINE ANIMALE</i>	203
<i>B4. VACCINS</i>	203
<i>B5. PRODUITS RECOMBINANTS</i>	203
<i>B6. PRODUITS À BASE D'ANTICORPS MONOCLONAUX</i>	204
<i>B7. PRODUITS ISSUS D'ANIMAUX TRANSGÉNIQUES</i>	204
<i>B8. PRODUITS ISSUS DE PLANTES TRANSGÉNIQUES</i>	205
<i>B9. PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE</i>	205
<i>B10. PRODUITS DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE ET XÉNOGÉNIQUE ET PRODUITS ISSUS DE L'INGÉNIERIE TISSULAIRE</i>	207
GLOSSAIRE DE L'ANNEXE 2.....	208
LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	212
PRINCIPE.....	212
INTRODUCTION	212
ASSURANCE QUALITE	213
PERSONNEL.....	214
LOCAUX ET MATERIEL.....	214
DOCUMENTATION	215
PRODUCTION.....	216
CONTROLE DE LA QUALITE.....	216
ÉCHANTILLONS DE REFERENCE ET DE RESERVE.....	217
DISTRIBUTION	217
GLOSSAIRE.....	217
LD.4 ET LD 5 (SANS OBJET)	218
ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX	219
PRINCIPE.....	219
FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES	219
FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX	220
GLOSSAIRE	227
ANNEXE 7 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES	230
PRINCIPE.....	230
LOCAUX ET MATERIEL.....	232
<i>Zones de stockage</i>	232
<i>Zone de production</i>	232
DOCUMENTATION	232
<i>Spécifications pour les matières premières</i>	232

<i>Instructions relatives au traitement</i>	233
CONTROLE DE LA QUALITE.....	234
<i>Echantillonnage</i>	234
LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	235
PRINCIPE.....	235
PERSONNEL.....	235
MATIÈRES PREMIÈRES.....	235
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT.....	236
LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES	237
PRINCIPE.....	237
LOCAUX ET MATÉRIEL.....	237
PRODUCTION.....	237
LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE	238
PRINCIPE.....	238
GÉNÉRALITÉS.....	238
LOCAUX ET MATÉRIEL.....	238
PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	238
ANNEXE 11 : SYSTÈMES INFORMATISÉS	240
PRINCIPE.....	240
GENERALITES.....	240
PHASE DU PROJET	241
PHASE OPERATIONNELLE	241
LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS	245
INTRODUCTION	245
RESPONSABILITÉS.....	245
DOSIMÉTRIE	245
VALIDATION DU PROCÉDÉ	246
ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION.....	246
<i>Généralités</i>	246
<i>Irradiateurs gamma</i>	247
<i>Irradiateurs par faisceau électronique</i>	248
<i>Nouvel essai de mise en service</i>	248
LOCAUX.....	248
TRAITEMENT.....	249
<i>Irradiateurs gamma</i>	249

<i>Irradiateurs par faisceau électronique</i>	249
DOCUMENTATION	250
CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE.....	250
LD.13. FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX	251
PRINCIPE.....	251
GESTION DE LA QUALITÉ	253
PERSONNEL.....	253
LOCAUX ET MATERIEL.....	253
DOCUMENTATION	253
<i>Spécifications et instructions</i>	253
<i>Commande</i>	254
<i>Dossier de spécification du médicament</i>	254
<i>Formules de fabrication et instructions de fabrication</i>	254
<i>Instructions de conditionnement</i>	255
<i>Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot</i>	255
PRODUCTION.....	255
<i>Articles de conditionnement</i>	255
<i>Opérations de fabrication</i>	255
<i>Principes applicables au médicament utilisé comme référence</i>	256
<i>Opérations de mise en insu</i>	256
<i>Code de randomisation</i>	256
<i>Conditionnement</i>	256
<i>Étiquetage</i>	257
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ.....	259
LIBÉRATION DES LOTS	260
EXPÉDITION	262
RÉCLAMATIONS.....	263
RAPPELS ET RETOURS	264
<i>Rappels</i>	264
<i>Retours</i>	264
DESTRUCTION	264
TABLEAU 1. RÉSUMÉ DES MENTIONS D'ÉTIQUETAGE (points 26 à 30)	265
TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DES PRODUITS.....	266
GLOSSAIRE	269
ANNEXE 14 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS	272
GLOSSAIRE	272

1. CHAMP D'APPLICATION	274
2. PRINCIPES.....	274
3. GESTION DE LA QUALITE.....	276
4. TRAÇABILITE ET MESURES POST-DON	277
5. LOCAUX ET EQUIPEMENTS	278
6. FABRICATION.....	279
7. CONTROLE DE LA QUALITE.....	282
8. LIBERATION DES PRODUITS INTERMEDIAIRES ET FINIS.....	282
9. CONSERVATION D'ECHANTILLONS DE MELANGE DE PLASMA.....	282
10. ELIMINATION DES DECHETS.....	282
ADDENDUM	283
LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION	288
PRINCIPE.....	288
PLANIFICATION DE LA VALIDATION.....	288
DOCUMENTATION	288
QUALIFICATION	288
<i>Qualification de la conception</i>	288
<i>Qualification de l'installation</i>	289
<i>Qualification opérationnelle</i>	289
<i>Qualification des performances</i>	289
<i>Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)</i>	289
VALIDATION DES PROCÉDÉS	290
<i>Généralités</i>	290
<i>Validation prospective</i>	290
<i>Validation simultanée (ou concomitante)</i>	291
<i>Validation rétrospective</i>	291
<i>Validation du nettoyage</i>	291
<i>Maîtrise des changements</i>	292
<i>Revalidation</i>	292
GLOSSAIRE.....	292
LD.16. CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS	294
1. CHAMP D'APPLICATION	294
2. PRINCIPE	294
3. INTRODUCTION.....	294
4. GENERALITES.....	295
5. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DES PRODUITS FABRIQUÉS DANS LA CE/EEE	296

6. CONTRÔLE DE LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS EN PROVENANCE D'UN PAYS TIERS	298
7. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS D'UN PAYS TIERS AVEC LEQUEL LA COMMUNAUTÉ A CONCLU UN ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)	299
8. OBLIGATIONS COURANTES D'UNE PERSONNE QUALIFIEE.....	300
GLOSSAIRE	300
LD.17. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE	302
1. PRINCIPE	302
2. LIBERATION PARAMÉTRIQUE.....	302
3. LIBERATION PARAMÉTRIQUE DES PRODUITS STÉRILES	302
GLOSSAIRE.....	303
LD.18 (SANS OBJET)	304
LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE	305
1. CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE.....	305
2. PRINCIPE	305
3. DURÉE DE CONSERVATION	306
4. TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES	306
5. CONDITIONS DE CONSERVATION	306
6. CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE	307
7. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS	307
8. ÉCHANTILLONS MODÈLES – GÉNÉRALITÉS.....	307
9. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES DE PRODUITS D'IMPORTATION PARALLÈLE ET DE DISTRIBUTION PARALLÈLE.....	308
10. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES EN CAS DE FERMETURE D'UN ÉTABLISSEMENT FABRICANT	308

LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES

PRINCIPE

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit strictement suivre des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. La garantie de la stérilité et des autres aspects de la qualité des médicaments ne repose pas uniquement sur les choix de traitement terminal ou des tests réalisés sur les produits finis.

Note :

Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, il faut se référer à d'autres documents tels que les recueils de normes EN/ISO.

GENERALITES

1. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.
2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de remplissage doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui sont menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.
3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés.

Afin de satisfaire aux conditions requises " en activité ", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air " au repos ". L'état " au repos ", est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste. L'état "en activité", est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

Les états « en activité » et « au repos » doivent être définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée.

Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée:

Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

Un flux d'air uni- directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

4. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme EN/ISO 14644-1.

Leur classification doit être clairement distincte de la surveillance de l'environnement « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

5. Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1m³ doit être prélevé à chaque point d'échantillonnage. Pour les zones de classe A, la classification particulière correspond à une classification ISO 4.8 basée sur la limite fixée pour les particules ≥5.0 µm. Pour les zones de classe B (au repos), la classification particulière correspond à une classification ISO 5 pour les deux tailles de particules considérées. Pour les zones de classe C (au repos et en activité), la classification particulière correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8. Pour les zones de classe D (au repos), la classification particulière correspond à une classe ISO 8.

Pour les essais de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points d'échantillonnage et le volume des échantillons en se basant sur la concentration maximale admissible pour la plus grande taille de particules considérée ainsi que la méthode d'interprétation des résultats obtenus

6. Compte-tenu du taux élevé de particules supérieures ou égales à 5.0 µm susceptibles de sédimenter dans les tubes de prélèvements longs, des compteurs de particules portables équipés de tubes courts doivent être utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels.

7. La classification "en activité" peut être démontrée pendant les opérations de routine, des opérations simulées ou pendant la validation du procédé de fabrication à l'aide d'un milieu de culture puisqu'il est demandé à cette occasion de reproduire les situations les plus défavorables. La norme ISO 14644-2 fournit des informations sur les essais à réaliser pour démontrer le maintien de la conformité aux classes de propreté définies.

Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

8. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être surveillés « en activité » de façon systématique et les emplacements de prélèvements doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et /ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

9. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés où des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou de présenter un risque, dû par exemple à des organismes vivants ou des risques radioactifs. Dans ces cas, la surveillance des opérations de montage des équipements ne peut être entreprise que préalablement à l'exposition au danger. Une surveillance doit également être réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication. Les zones de classe A doivent être surveillées selon une fréquence et avec des volumes de prélèvements tels que toutes les interventions, événements transitoires et toute défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés. Il est admis qu'il est difficile de démontrer de faibles niveaux de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ au point de remplissage du fait de la génération de particules ou de gouttelettes à partir du produit lui-même.

10. Il est recommandé d'appliquer des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée. Le niveau de surveillance particulière doit être déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de classe A de la zone de classe B.

Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soient détectées et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés.

11. Les systèmes de surveillance des particules en suspension peuvent être des compteurs de particules indépendants, un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu doit être adapté à la taille de particule recherchée. Lorsque les compteurs de particules sont éloignés des têtes d'échantillonnage, les longueurs des tubulures et les diamètres de chacune des tubulures des systèmes d'échantillonnage doivent être pris en compte quant aux risques de perte de particules dans la tubulure. Le choix du système de surveillance doit prendre en compte tous les risques présentés par les matières utilisées en production, par exemple celles qui entrent dans les productions d'organismes vivants ou de produits radiopharmaceutiques.

12. Les volumes d'échantillons prélevés par des systèmes automatisés pour la surveillance des zones, sont fonction de leur vitesse d'échantillonnage. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit le même que celui utilisé pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

13. Dans les zones de classe A et B, la surveillance de la concentration en particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ revêt une importance particulière car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. La détection ponctuelle de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ peut être attribuée à des faux comptages liés au bruit de fond électronique, aux interférences lumineuses et autres artefacts. Toutefois, la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle

contamination et nécessitent une enquête. De tels événements peuvent indiquer précocement une défaillance du système de traitement d'air, de l'équipement de répartition ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

14. Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production.

15. La surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps d'épuration recommandés doivent être respectés.

16. D'autres paramètres comme la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les standards définis de propreté.

17. Le tableau ci-dessous fournit quelques exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes. (Voir aussi les paragraphes 28 à 35).

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphes 28 -30)
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 31-35)
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

18. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

19. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)	géloses de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque	empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

20. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

Isotechnie

21. Le recours à l'isotechnie en vue de diminuer les interventions humaines dans les zones de fabrication peut réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique au contact de l'environnement des produits fabriqués de façon aseptique. Les isolateurs et les dispositifs de transfert peuvent être de conceptions très variées. La conception de l'isolateur et du local dans lequel il se trouve doit permettre d'obtenir la qualité d'air requise dans chacune des zones. Les isolateurs sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites. Les dispositifs de transfert peuvent être équipés d'une porte simple, de doubles portes ou des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation.

22. Toutes les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire.

23. La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'isolateur. Celle-ci doit être contrôlée et correspond au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

24. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.

25. Une surveillance en routine doit être effectuée et comprendre des essais fréquents de fuite sur l'isolateur et sur le système manchettes/ gants.

Technologie de formage/remplissage/scellage

26. Les unités de formage/remplissage/scellage sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller,

en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Une unité de formage/remplissage/scellage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air efficace de classe A peut être installée dans un local de classe C au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés. « Au repos », le local se doit être conforme aux limites microbiologiques et particulaires et, « en activité », aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage/remplissage/scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans des locaux de classe D au moins.

27. En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants :

- conception et qualification du matériel;
- validation et reproductibilité des opérations de nettoyage et de stérilisation en place ;
- classe du local dans lequel le matériel est installé ;
- formation et tenue vestimentaire de l'opérateur ;
- interventions dans la zone critique de la machine, et notamment toute opération d'assemblage aseptique préalable au remplissage.

Produits stérilisés dans leur récipient final

28. La préparation des accessoires et de la plupart des produits doit être effectuée au moins dans un local de classe D en vue d'obtenir de faibles niveaux de contamination microbiologique et particulaire adaptés aux opérations de filtration et de stérilisation. La préparation doit être effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque important ou inhabituel de contamination microbiologique du produit (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, que sa stérilisation ne doit pas intervenir avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos).

29. Le remplissage des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisé dans un local de classe C au moins.

30. Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison par exemple, de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, le remplissage doit être effectué à un poste de travail de classe A dans un local de classe C au moins. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage avant stérilisation finale doivent généralement être effectués dans un local de classe C.

Préparation aseptique

31. Après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D au moins. La manipulation des matières premières et accessoires stériles qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation ou à filtration stérilisante doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

32. La préparation de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C; si non, la préparation du matériel et des produits doit se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

33. La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

34. Le transfert, avant bouchage, de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, doit s'effectuer soit à un poste de travail de classe A dans un local de classe B, soit dans des chariots de transfert scellés dans un local de classe B.

35. Pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage doivent se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B, si le produit est exposé et s'il n'est pas filtré ultérieurement.

PERSONNEL

36. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.

37. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction), il convient d'assurer leur information et leur supervision.

38. Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne doit pas pénétrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles, qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.

39. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

40. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

41. Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

42. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

43. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les

gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

44. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

45. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

LOCAUX

46. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

47. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

48. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

49. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

50. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

51. Les vestiaires doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillement et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. La dernière partie du vestiaire doit relever, « au repos », de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne doivent être installés que dans la première partie des vestiaires.

52. Les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle et/ou sonore doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

53. Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires propres destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou

des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air extrait de la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

54. Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

55. L'alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression doivent être équipées d'un indicateur de différentiel de pression et ce différentiel de pression doit être régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

MATERIEL

56. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (ex. : tunnel de stérilisation).

57. Dans la mesure du possible, le matériel, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci doit être effectuée, dans la mesure du possible, après la remise en état.

58. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone doit être nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

59. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

60. L'ensemble du matériel, tels que les stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres évents et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée. Leur remise en service doit être approuvée.

DESINFECTION

61. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Elles doivent être minutieusement nettoyées, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

62. Les désinfectants et les détergents doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions doivent être conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée à moins qu'elles n'aient été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B doivent être stériles.

63. La fumigation des zones d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

PRODUCTION

64. Des précautions doivent être prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.

65. Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire l'objet d'une répartition dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, la répartition de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer, après inactivation, dans les mêmes locaux que ceux utilisés pour la répartition d'autres médicaments stériles.

66. La validation des procédés de fabrication aseptique doit comprendre la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture (test de répartition aseptique). Le choix du milieu de culture doit dépendre d'une part de la forme pharmaceutique du produit et d'autre part de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif.

67. Le test de simulation du procédé de fabrication doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprendre les étapes critiques. Il doit également prendre en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions normales ainsi que les situations considérées comme les cas les plus défavorables.

68. Les tests de simulation du procédé doivent être réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes et doivent être répétés à intervalles réguliers et après toute modification significative du système d'alimentation en air filtré, des équipements, du procédé ou du nombre d'équipes. Les tests de simulation doivent normalement être répétés deux fois par an, pour chaque équipe et chaque procédé.

69. Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de simulation doit permettre d'évaluer correctement le procédé. Pour les lots de petite taille, le nombre de contenants remplis doivent être au moins égal à la taille d'un lot de production. L'objectif doit être de « zéro contenant une contamination micro biologique » et les règles suivantes doivent s'appliquer

- Quand le nombre d'unités remplies est inférieur à 5000 contenants, aucun contenant contaminé ne doit être détecté.

- Quand le nombre d'unités remplies est de 5000 à 10 000 unités :

- a- une unité contaminée doit conduire à une enquête incluant la possibilité de répéter le test de simulation

- b- deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.

- Quand le nombre d'unités remplies est supérieur à 10 000 unités :

- a- une unité contaminée doit conduire à une enquête

- b- deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.

70. Quelle que soit la taille du lot, des contaminations microbiennes sporadiques peuvent indiquer un faible niveau de contamination qui doit faire l'objet d'une enquête.

L'enquête menée suite à des non conformités avérées doit intégrer l'évaluation du risque de non- stérilité des lots fabriqués depuis le dernier test de simulation de répartition aseptique conforme.

71. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.

72. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci doivent être régulièrement contrôlées. Ce contrôle doit porter sur la contamination chimique et

biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

73. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs doivent être mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

74. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

75. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

76. Des mesures doivent être prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulaire des produits finis.

77. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel doivent être manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

78. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, doit être le plus court possible. Une durée limitée doit être fixée en fonction des conditions de stockage.

79. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien doit être le plus bref possible. Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de stockage.

80. La biocharge (contamination microbienne) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. La détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final. Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées « surdestruction » sont définis pour les stérilisations finales, la biocharge peut être surveillée à une fréquence pré-établie et justifiée. Pour les produits autorisés en libération paramétrique, la détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot et est considérée comme un contrôle en cours de procédé. Le niveau de contamination en endotoxines doit être contrôlé si nécessaire. Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur un filtre anti-microbien, si possible immédiatement avant la répartition.

81. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte, scellés dans le mur ou suivant une procédure garantissant une non contamination. Les gaz non combustibles doivent passer au travers d'un filtre antimicrobien.

82. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée et la validation vérifiée à intervalles déterminés sur la base de résultats antérieurs ou lors de toute modification significative du procédé ou du matériel.

STERILISATION

83. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une simple solution aqueuse ou huileuse. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être

conforme à l'autorisation d'ouverture de l'établissement et à l'autorisation de mise sur le marché.

84. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

85. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement.

86. Des schémas des chargements validés doivent être établis pour chaque méthode de stérilisation.

87. Les indicateurs biologiques ne doivent pas être considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Leur qualité doit être vérifiée à l'aide de témoins positifs. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions en vue d'éviter qu'ils soient à l'origine de contaminations microbiennes.

88. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires doit être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandelettes pour autoclave peuvent être utilisés le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais elles ne garantissent pas la stérilité du lot.

89. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent pouvoir être consultés. Ils doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

Stérilisation par la chaleur

90. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré sur un diagramme indiquant le temps et la température sur une échelle suffisamment grande ou par tout autre dispositif suffisamment juste et précis. La position des sondes permettant l'enregistrement et/ou le contrôle de la température doit être déterminée au cours de la validation. La température doit être, s'il y a lieu, contrôlée grâce à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit.

91. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne doivent pas remplacer les contrôles physiques.

92. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

93. Après le plateau de stérilisation d'un cycle, des précautions doivent être prises pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit doit être stérile, sauf s'il peut être démontré que tout flacon non étanche sera refusé.

Chaleur humide

94. La température et la pression doivent être toutes deux utilisées pour contrôler le procédé. Le système de pilotage doit normalement être indépendant du système de surveillance et des enregistrements. Les systèmes de pilotage et de contrôle automatiques sont validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du procédé. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation sont enregistrées et contrôlées par l'opérateur. Les résultats des enregistreurs de température indépendants de l'autoclave sont comparés en

routine à ceux enregistrés durant le cycle de stérilisation. Pour des stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre doit subir régulièrement des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.

95. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, sont emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge doit être en contact avec l'agent stérilisant, à la température et à la durée requises.

96. La vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité convenable et ne doit pas contenir d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel.

Chaleur sèche

97. Le procédé doit comporter une circulation d'air dans la chambre et pouvoir maintenir une surpression pour empêcher l'entrée d'air non stérile. Tout air entrant doit passer sur un filtre à haute efficacité (HEPA). Lorsque la méthode est aussi utilisée pour la destruction des pyrogènes, la validation doit comporter l'utilisation d'endotoxines.

Stérilisation par irradiation

98. La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation d'accessoires et de produits sensibles à la chaleur. Compte tenu que de nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, cette méthode n'est acceptable que si l'absence de détérioration a été démontrée expérimentalement. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas normalement une méthode acceptable de stérilisation.

99. La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, doivent être utilisés. Les dosimètres doivent être introduits dans la charge en nombre suffisant et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'irradiateur. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils doivent être employés dans les limites de validité de leur calibration. Les dosimètres sont lus peu de temps après leur exposition aux radiations.

100. Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme un moyen de contrôle supplémentaire.

101. Les procédures de validation doivent démontrer que les variations de densité des conditionnements ont été prises en considération.

102. Des procédures doivent permettre d'éviter les risques de confusion entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement doit porter un indicateur radio-sensible montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

103. La dose totale d'irradiation doit être administrée en un intervalle de temps prédéterminé.

Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

104. Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.

105. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel. Des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.

106. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent atteindre le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre doit tenir compte de l'exigence de diminuer le temps avant stérilisation.

107. Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue doit faire partie du dossier de lot.

108. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent comporter la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température doivent être enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

109. Après la stérilisation, la charge doit être stockée selon une méthode établie et dans un endroit ventilé, pour favoriser l'élimination du gaz résiduel et des produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce procédé doit être validé.

Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final

110. La filtration seule n'est pas considérée comme suffisante lorsqu'il est possible d'effectuer une stérilisation dans le récipient final. Parmi les méthodes actuellement disponibles, c'est la stérilisation à la chaleur humide qui doit être préférée. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou les liquides peuvent être filtrés sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal de 0,22 micron (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, puis, recueillis dans un récipient stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager de compléter la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

111. Etant donné que la filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation, une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être effectuée aussi près que possible du point de répartition.

112. Les caractéristiques des filtres doivent être telles que le relargage de fibres soit minimal.

113. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent être déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent faire partie du dossier de lot. L'intégrité des filtres évents et des filtres à gaz situés aux points critiques doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

114. Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

115. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en relargant d'autres substances.

DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION

116. Les récipients lyophilisés partiellement bouchés doivent être maintenus sous classe A jusqu'à ce que le bouchon soit entièrement inséré.

117. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à 100% à des essais démontrant leur intégrité. Pour les autres types de récipients, le

test d'intégrité doit être réalisé sur la base d'un d'échantillonnage, selon des procédures appropriées.

118. Pour les récipients répartis de façon aseptique, le système de fermeture n'est pas complet tant que la capsule d'aluminium n'a pas été sertie sur le bouchon. Le sertissage de la capsule doit intervenir le plus rapidement possible après l'insertion du bouchon.

119. Comme l'équipement utilisé pour le sertissage des capsules peut générer d'importantes quantités de particules non-viables, il doit être situé dans un emplacement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.

120. Le sertissage des capsules peut être considéré comme partie intégrante du procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme une opération réalisée en dehors de la zone stérile. Dans ce dernier cas, les récipients doivent être protégés par un flux d'air de classe A de la sortie de la zone stérile jusqu'au sertissage de la capsule.

121. Les flacons dont le bouchon est manquant ou mal placé doivent être rejetés avant le sertissage de la capsule. Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures appropriées doivent être utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour minimiser les risques de contamination microbienne.

122. La mise en place de dispositifs de protection ou des isolateurs peuvent permettre d'assurer les conditions requises de stérilité et de limiter les interventions humaines directes pendant les opérations de sertissage.

123. Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide doit être vérifié après un délai approprié et prédéterminé.

124. Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

CONTROLE DE LA QUALITE

125. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

126. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle en continu de l'ensemble des étapes de fabrication.

127. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, et doivent comporter en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

a- pour les produits qui ont été répartis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients répartis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque intervention importante.

b- pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

ANNEXE 2 : FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN

CHAMP D'APPLICATION

Les méthodes employées dans la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments biologiques à usage humain ("substances actives et médicaments biologiques") constituent un facteur déterminant dans l'élaboration du contrôle réglementaire applicable. Les substances actives et les médicaments biologiques peuvent ainsi être définis en se référant à leur méthode de fabrication. Cette annexe fournit des orientations sur la gamme complète des substances actives et médicaments définis comme biologiques.

Cette annexe se compose de deux parties principales :

- a) La partie A contient des recommandations complémentaires pour la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques, depuis le contrôle des lots de semence et des banques de cellules jusqu'aux activités de finition et au contrôle.
- b) La partie B contient d'autres orientations pour une sélection de types de substances actives et de médicaments biologiques.

Cette annexe, ainsi que plusieurs autres annexes du guide des BPF, fournissent des lignes directrices qui complètent celles de la Partie I et de la Partie II du présent guide. Le champ d'application de cette annexe comporte deux aspects :

- a) Etape de fabrication - pour les substances actives biologiques, jusqu'au point précédant immédiatement leur stérilisation, la source de recommandation principale est la Partie II.

Les orientations pour les étapes ultérieures de fabrication des produits biologiques sont couvertes par la Partie I.

- b) Type de produit - cette annexe fournit des lignes directrices sur la gamme complète des médicaments définis comme biologiques.

Ces deux aspects sont illustrés dans le Tableau 1 : il faut noter que ce tableau est donné à titre illustratif et qu'il n'est pas destiné à décrire le champ d'application précis. Il faut aussi comprendre qu'en accord avec le tableau correspondant de la Partie II, le niveau des BPF va en augmentant, des premières aux dernières étapes de fabrication des substances actives biologiques, mais il faut toujours se conformer aux principes des BPF. L'inclusion de certaines étapes initiales de la fabrication dans le champ d'application de cette annexe n'implique pas que ces étapes seront systématiquement soumises à des inspections par les autorités.

Les antibiotiques ne sont pas définis comme des médicaments biologiques, toutefois lorsque la fabrication comporte certaines étapes biologiques, on peut utiliser les références de cette annexe. Les lignes directrices relatives aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humain fractionné sont couvertes par l'annexe 14 et, pour les produits à base de plantes non transgéniques, par l'annexe 7.

Dans certains cas, une autre législation s'applique aux matières premières de départ :

- (a) Tissus et cellules utilisés pour des produits fabriqués industriellement (tels que les médicaments) : les dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus

et cellules d'origine humaine¹¹ et la directive de la Commission 2006/17/CE du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine¹². Il convient de tenir compte de ces dispositions en ce qu'elles concernent le prélèvement et la sélection des tissus et cellules. Ces tissus et cellules deviennent les substances actives biologiques pour plusieurs types de médicaments biologiques (par ex., lorsqu'ils sont "transformés"¹³), étape à partir de laquelle s'appliquent les BPF et les autres exigences réglementaires relatives aux médicaments.

- (b) Lorsque du sang ou des composants sanguins sont utilisés comme matières premières de départ pour les médicaments de thérapie innovantes (MTI), les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution du sang humain et des composants sanguins et modifiant la directive 2001/83/CE¹⁴ et ses directives de la Commission, fournissent les exigences techniques¹⁵ pour la sélection des donneurs et la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins.
- (c) La fabrication et le contrôle des organismes génétiquement modifiés doivent être conformes aux exigences nationales. Conformément aux articles L. 532-1 et suivants du code de l'environnement et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés¹⁶, un confinement approprié et d'autres mesures de protection doivent être instaurés et maintenus dans les installations où l'on manipule des micro-organismes génétiquement modifiés. Un avis doit être demandé au Haut Conseil des Biotechnologies en vue d'instaurer et de maintenir le niveau de sécurité biologique approprié. Il ne doit pas y avoir d'incompatibilités avec les exigences relatives aux BPF.

¹¹ JO L 102, 7.4.2004, p. 48

¹² JO L 38, 9.2.2006, p. 40

¹³ Détails dans l'article 3.2 et 3.3 de la directive de la Commission 2009/120/CE

¹⁴ JO L 33, 8.2.2003, p. 30

¹⁵ Guide des "Bonnes pratiques" en cours d'élaboration

¹⁶ JO L 125, 21.5.2009, p. 75

Tableau 1 – Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe 2

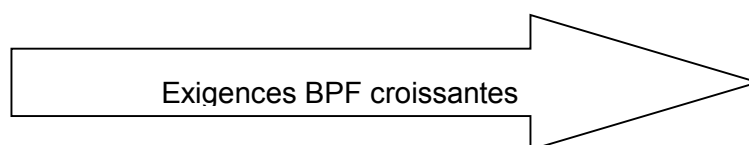
Type et source de la matière	Exemple de produit	Application de ce guide aux étapes de fabrication indiquées en gris			
1. Sources animales ou végétale : non transgéniques	Héparines, insuline, enzymes, protéines, extraits allergéniques, immunosérums, MTI	Collecte de plante, d'organe, de tissu ou de liquide ¹⁷	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, et répartition
2. Virus ou bactéries/fermentation/ cultures cellulaires	Vaccins viraux ou bactériens ; enzymes, protéines	Création et entretien de banque de cellules mère ¹⁸ (Master Cell Bank, MCB), banque de cellules de travail (Working Cell Bank, WCB), lot de semence primaire virale (Master Viral Seed, MVS), lot de semence de travail virale (Working Viral Seed, WVS)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Inactivation lorsqu'applicable, isolement et purification	Formulation, et répartition
3. Biotechnologie – fermentation/cultures cellulaires	Produits recombinants, anticorps monoclonaux, allergènes, vaccins, thérapie génique (vecteurs viraux et non viraux, plasmides)	Création et entretien de banque de cellules mère (MCB) et banque de cellules de travail (WCB), lot de semence primaire (Master Seed Lot, MSL), lot de semence de travail (Working Seed Lot, WSL)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement, purification, modification	Formulation, et répartition
4. Sources animales : transgéniques	Protéines recombinantes, MTI	Banque transgénique primaire et de travail	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement, purification, modification et	Formulation, et répartition

¹⁷Voir la section B1 pour l'étendue de l'application des principes BPF

¹⁸ Voir la section sur le "Système de lots de semences et de banques de cellules" pour l'étendue de l'application des principes BPF

5. Sources végétales : transgéniques	Protéines recombinantes, vaccins, allergènes	Banque transgénique primaire et de travail	Culture, récolte ¹⁹	Extraction initiale, isolement, purification, modification	Formulation, répartition
6. Sources humaines	Enzymes dérivées de l'urine, hormones	Collecte de liquide ²⁰	Mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
7. Sources humaines et/ou animales	Thérapie génique : cellules génétiquement modifiées	Don, obtention et du contrôle du tissu/des cellules initiales ²¹	Fabrication du vecteur ²² et purification des cellules et transformation	Modification génétique de cellules ex vivo, création de banque de cellules mère (MCB), banque de cellules de travail (WCB) ou de stock de cellules	Formulation, répartition
	Thérapie cellulaire somatique	Don, obtention et du contrôle du tissu/des cellules initiales ¹³	Création de banque de cellules mère (MCB), banque de cellules de travail (WCB) ou de stock de cellules	Isolement culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison, répartition
	Produits issus de l'ingénierie tissulaire	Don, obtention et du contrôle du tissu/des cellules initiales ²³	Transformation initiale, isolement et purification, création de banque de cellules mère (MCB), banque de cellules de travail (WCB), de stock de cellules primaires	Isolement, culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison, répartition

Voir le glossaire pour l'explication des acronymes



¹⁹ La ligne directrice HMPC relative aux bonnes pratiques agricoles et de récolte – EMA/HMPC/246816/2005 peut s'appliquer pour la culture, la récolte et la transformation initiale dans les champs ouverts

²⁰ Application des principes des BPF, voir texte explicatif dans "Champ d'application"

²¹ Les tissus et cellules humains doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application relative à cette étape

²² Lorsque ceux-ci sont des vecteurs viraux, les principaux contrôles sont les mêmes que pour la fabrication des virus (rang 2)

²³ JO L 294n 25.10.2006, p. 32 :

PRINCIPE

La fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique certaines considérations spécifiques dictées par la nature de ces produits et par les procédés utilisés. Les méthodes selon lesquelles sont fabriqués, contrôlés et administrés les médicaments biologiques rendent nécessaires certaines précautions particulières.

A la différence des médicaments classiques, qui sont fabriqués au moyen de techniques physiques et chimiques capables d'un haut degré de reproductibilité, la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique des procédés et matières biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction à partir d'organismes vivants. Ces procédés biologiques peuvent présenter une variabilité inhérente, de sorte que la gamme et la nature des sous-produits peuvent varier. Les principes de gestion du risque qualité (Quality Risk Management, QRM) sont donc particulièrement importants pour cette classe de matières, et doivent être appliqués afin de développer une stratégie de contrôle durant toutes les étapes de la fabrication, de façon à minimiser la variabilité et à réduire le risque de contamination et de contamination croisée.

Les matières et les conditions utilisées dans les procédés de culture étant conçues pour permettre la croissance de cellules et de micro-organismes spécifiques, elles offrent aux contaminants microbiens extrinsèques l'opportunité de se développer. De plus, de nombreux produits ont une capacité limitée à résister à un large éventail de techniques de purification, en particulier celles destinées à inactiver ou à éliminer les contaminants viraux adventices. La conception des procédés, des équipements, des installations, des appareils, les conditions de préparation et d'ajout de tampons et de réactifs, l'échantillonnage et la formation des opérateurs constituent des principes primordiaux pour minimiser de tels risques de contamination.

Les spécifications relatives aux produits (telles que celles figurant dans les monographies des pharmacopées, les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les autorisations d'essais cliniques (AEC) définissent si les substances et les matières peuvent ou non contenir et à quelles étapes une charge microbienne donnée ou si elles doivent être stériles. De même, le processus de fabrication doit être conforme aux autres spécifications édictées dans l'AMM ou dans l'autorisation d'essai clinique (par ex., nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellules).

Pour les matières biologiques qui ne peuvent pas être stérilisées (par ex., par filtration), le procédé doit s'effectuer dans des conditions aseptiques afin de minimiser l'introduction de contaminants. Lorsqu'elles existent, les recommandations du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments concernant la validation des méthodes de fabrication spécifiques telles que les méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus doivent être consultées. L'application d'une surveillance et de contrôles environnementaux appropriés et, lorsque ceci est faisable, l'utilisation de systèmes de nettoyage et de stérilisation in-situ couplés à l'utilisation de systèmes fermés, peut réduire significativement le risque de contamination accidentelle et de contamination croisée.

Le contrôle inclut habituellement des techniques d'analyse biologique dont la variabilité est en général plus importante que celle des déterminations physico-chimiques. Il est donc crucial d'utiliser un procédé de fabrication robuste, et les contrôles en cours de fabrication revêtent une importance particulière dans la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques.

Les médicaments biologiques contenant des tissus ou des cellules d'origine humaine, comme certains MTI, doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application concernant le don et la sélection biologique transposant la directive 2004/23/CE et la directive de la Commission 2006/17/CE. En accord avec la directive de la Commission 2006/86/CE du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du

Conseil concernant les exigences de traçabilité, la notification de réactions et d'effets indésirables graves, ainsi que certaines exigences de codification, de transformation, de conservation, de stockage et de distribution des tissus et cellules d'origine humaine²⁴, le prélèvement et le contrôle doivent être effectués conformément au système de qualité approprié pour lequel les normes et spécifications sont définies dans son annexe²⁵. Par ailleurs, les exigences relatives à la traçabilité mentionnées à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques, ainsi que certaines exigences de codification, de préparation, de conservation, de stockage et de distribution des tissus et cellules d'origine humaine²⁶, s'appliquent à partir du donneur (tout en maintenant la confidentialité du donneur) et durant les étapes applicables à l'établissement ou aux organismes mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, et continuent de s'appliquer sous la législation régissant les médicaments dans l'établissement où est utilisé le produit.

Les substances actives et les médicaments biologiques doivent être conformes à la dernière version de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales (EST) par les médicaments à usage humain et vétérinaire²⁷.

PARTIE A. ORIENTATIONS GÉNÉRALES

Personnel

1. Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage, de la maintenance ou du Contrôle de la Qualité, CQ) travaillant dans des zones où sont fabriqués et contrôlés des substances actives et des médicaments biologiques, doit recevoir une formation initiale, puis continue, spécifique aux produits fabriqués et à leur tâches, intégrant les mesures de sécurité propres à protéger le produit, le personnel et l'environnement.
2. L'état de santé du personnel doit être pris en considération pour la sécurité du produit. Le cas échéant, le personnel travaillant à la production, à la maintenance, au contrôle et aux soins des animaux (ainsi qu'à leurs inspections) doit être vacciné avec les vaccins appropriés et subir des contrôles médicaux réguliers.
3. Tout changement de l'état de santé du personnel susceptible d'influer négativement sur la qualité du produit, doit amener à l'exclusion de la zone de production, et les enregistrements appropriés doivent être conservés. La production du vaccin BCG et de tuberculines doit être limitée au personnel faisant l'objet d'une surveillance particulière par des contrôles réguliers de leur statut immunologique ou de radiographies thoraciques. La surveillance sanitaire du personnel doit être proportionnelle au risque, et des conseils médicaux doivent être prodigués au personnel manipulant des organismes dangereux.
4. Lorsqu'il s'avère nécessaire de minimiser le risque de contamination croisée, il faut veiller à restreindre le mouvement de tout le personnel (y compris le personnel du CQ, de la maintenance et du nettoyage) sur la base des principes QRM. En général, le personnel ne doit pas passer des zones d'exposition à des micro-organismes vivants, des organismes génétiquement modifiés, à des toxines ou à des animaux, vers des zones où sont manipulés d'autres produits, des produits inactivés ou des organismes différents. Si ce passage est inévitable, les mesures de contrôle de la contamination doivent reposer sur les principes QRM.

²⁴ JO L 294n 25.10.2006, p. 32 :

²⁵ guide de Bonnes pratiques en cours d'élaboration

²⁶ JO L 294, 25.10.2006, p. 32

²⁷EMA/410/01

Locaux et équipement

5. En tant qu'éléments de la stratégie de contrôle, le degré de contrôle environnemental de la contamination particulaire et microbienne des locaux de production doit être adapté à la substance active, au produit intermédiaire ou fini et à l'étape de production, en gardant en mémoire le niveau de contamination potentiel des matières premières et les risques pour le produit. Le programme de surveillance environnementale doit être complété par l'inclusion de méthodes visant à détecter la présence de micro-organismes spécifiques (à savoir, organismes hôtes, levures, moisissures, organismes anaérobies etc.) lorsque le processus QRM l'indique.
6. Les installations de fabrication et de stockage, les spécifications des procédés et des conditions environnementales doivent être conçues pour empêcher la contamination extrinsèque des produits. La prévention de la contamination est plus appropriée que sa détection et son élimination, bien que la contamination soit vraisemblablement mise en évidence durant des procédés tels que la fermentation et la culture cellulaire. Lorsque les procédés ne sont pas en système clos et que de ce fait, le produit est exposé à l'environnement immédiat du local (par ex., durant l'ajout de compléments, de milieux, de tampons, de gaz, de manipulations pendant la fabrication de MTI), des mesures de contrôle, y compris des contrôles techniques et environnementaux, doivent être mis en place sur la base des principes QRM. Ces principes QRM doivent prendre en compte les principes et recommandations des sections appropriées de l'annexe 1 du présent guide des BPF, lors du choix des niveaux de classification environnementales et des contrôles associés.
7. Des zones de production dédiées doivent être utilisées pour la manipulation des cellules vivantes susceptibles de résister dans l'environnement de fabrication. Une zone de production dédiée devra être utilisée pour la fabrication d'organismes pathogènes (à savoir, niveau de sécurité biologique 3 ou 4).
8. La fabrication dans une installation multi-produits peut être acceptable lorsque les considérations ou les mesures suivantes, ou équivalentes (appropriées en fonction des types de produit concernés), font partie intégrante d'une stratégie de contrôle efficace destinée à empêcher toute contamination croisée :
 - (a) La connaissance des caractéristiques principales de tous les organismes et cellules et de tous les agents adventices (par ex., pathogénicité, détectabilité, persistance, sensibilité à l'inactivation), dans la même installation.
 - (b) Lorsque la production est caractérisée par de multiples petits lots provenant de différentes matières premières de départ (par ex., produits à base de cellules), les facteurs tels que l'état de santé des donneurs, le risque de perte totale du produit provenant de ou à destination de patients spécifiques, doivent être pris en compte lorsque des travaux simultanés sont envisagés pendant le développement de la stratégie de contrôle.
 - (c) Les organismes vivants et les spores ne peuvent pas pénétrer dans les zones ou équipements non concernés en identifiant toutes les voies potentielles de contamination croisée, en utilisant des composants à usage unique et en mettant en place des solutions techniques telles que des systèmes fermés.
 - (d) Les mesures de contrôle visant à éliminer les organismes et les spores avant la fabrication d'autres produits ; ces mesures de contrôle doivent également prendre en compte le système de traitement d'air (CTA). Le nettoyage et la décontamination relatifs aux organismes et aux spores doivent être validés.
 - (e) La surveillance environnementale spécifique aux micro-organismes utilisés, lorsque les micro-organismes sont susceptibles de persister dans l'environnement de fabrication et que des méthodes sont disponibles, est conduite dans des zones

adjacentes lors de la fabrication et après achèvement du nettoyage et de la décontamination. Il faut aussi surveiller les risques engendrés par l'utilisation de certains équipements de surveillance (par ex., surveillance des particules en suspension dans l'air) dans les zones de manipulation d'organismes vivants et/ou sporulents.

- (f) Les produits, équipements, équipements auxiliaires (par ex. pour l'étalonnage et la validation) et les consommables doivent être entrés et/ou sortis de ces zones de façon à empêcher la contamination d'autres zones, d'autres produits et d'autres étapes de fabrication du produit (par ex., empêcher la contamination de produits inactivés ou d'anatoxines par des produits non inactivés).
 - (g) La fabrication par campagne.
9. Pour les opérations de finition (secondaires)²⁸, la nécessité de disposer d'installations spécifiques dépendra des considérations susmentionnées et de considérations supplémentaires telles que les besoins spécifiques du médicament biologique et des caractéristiques d'autres produits, y compris les produits non biologiques, dans la même installation. D'autres mesures de contrôle pour les opérations de finition peuvent inclure la nécessité d'ajout de séquences spécifiques, des régulations de vitesses de mélange, de temps et de température, des limites d'exposition à la lumière, et des mesures de confinement et de nettoyage en cas de dissémination.
 10. Les mesures et les procédures nécessaires au confinement (par ex., pour la sécurité de l'environnement et de l'opérateur) ne doivent pas être incompatibles avec celles relatives à la qualité du produit.
 11. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de minimiser le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Sur la base des principes QRM, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».
 12. Des zones à pression positive doivent être utilisées pour la fabrication des produits stériles, mais l'utilisation de pression négative, dans les zones spécifiques au point d'exposition aux agents pathogènes, est acceptable pour des raisons de confinement. Lorsqu'on utilise des zones de pression négative ou des enceintes de sécurité pour le traitement aseptique des matières comportant un risque particulier (par ex., agents pathogènes), celles-ci doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée. Ces cascades de pression doivent être clairement définies et surveillées en permanence avec des systèmes d'alarme appropriés.
 13. L'équipement utilisé pendant la manipulation des organismes et cellules vivants, y compris ceux utilisés pour l'échantillonnage, doit être conçu pour empêcher toute contamination durant le procédé.
 14. Le confinement primaire²⁹ doit être conçu et contrôlé périodiquement afin de garantir la prévention de fuites d'agents biologiques dans l'environnement de travail immédiat.
 15. Des systèmes de "nettoyage en place", de "stérilisation en place" doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les vannes situées sur les cuves de fermentation doivent être entièrement stérilisables à la vapeur.
 16. Les filtres à air doivent être hydrophobes, et leur durée de vie prévue doit être validée à l'aide de tests d'intégrité effectués à des intervalles réguliers établis à partir des principes QRM.

²⁸ Formulation, remplissage et conditionnement

²⁹ Voir glossaire principal des BFP relatif au "Confinement"

17. Les systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et à décontaminer efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. La réglementation locale doit être appliquée afin de minimiser le risque de contamination de l'environnement extérieur en fonction du risque associé au danger biologique des déchets.
18. En raison de la variabilité des produits biologiques ou des procédés de fabrication, les matières premières appropriées/critiques (telles que les milieux de culture et les tampons) doivent être mesurées ou pesées durant la production. Dans ces cas, de petites quantités de ces matières premières peuvent être stockées dans la zone de production pendant une durée déterminée basée sur des critères définis tels que la durée de fabrication du lot ou de la campagne.

Animaux

19. Une large gamme d'espèces animales est utilisée dans la fabrication de nombreux médicaments biologiques. Elle peut être divisée en deux grands types :
 - (a) Groupes vivants, cheptels, élevages ; exemples d'utilisation : vaccin antipoliomyélitique (singes), immuno sérums pour les venins de serpent et vaccin antitétanique (chevaux, moutons et chèvres), allergènes (chats), vaccin antirabique (lapins, souris et hamsters), produits transgéniques (chèvres, bovins).
 - (b) Tissus et cellules d'origine animale prélevés post-mortem et provenant d'établissements tels que les abattoirs ; exemples d'utilisation : cellules xénogéniques provenant de tissus et de cellules d'origine animale, cellules nourricières destinées à activer la croissance de certains MTI, sources provenant des abattoirs pour les enzymes, les anticoagulants et les hormones (moutons et porcs).

On peut en outre utiliser les animaux pour le contrôle de la qualité soit dans des tests génériques tels que les tests pyrogènes, soit pour des tests d'activité spécifique, tels que le vaccin contre la coqueluche (souris), l'effet pyrogène (lapins), le vaccin BCG (cochons d'Inde).

20. Outre le respect de la réglementation régissant les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), des programmes de surveillance permanents des autres agents adventices dangereux (maladies zoonotiques, maladies d'origine animale) doivent être mis en place et enregistrés. Des conseils auprès de spécialistes doivent être obtenus afin d'instaurer ces programmes. Les cas de maladies survenant chez les animaux sources/donneurs doivent faire l'objet d'investigations en fonction de leur pertinence, notamment pour les animaux en contact les uns avec les autres, utilisés pour un usage continu (pour la fabrication, comme sources de matières premières et de matières premières de départ, pour le contrôle de la qualité et le contrôle de sécurité), les décisions doivent être documentées. Une procédure rétrospective doit être mise en place précisant le processus de prise de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament biologique dans lesquels ont été utilisées ou incorporées les matières premières ou matières premières de départ issues de ces animaux est impacté. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau contrôle des échantillons de réserve provenant des collectes antérieures du même animal donneur (lorsque ceci est applicable) afin d'établir quel est le dernier don négatif. La période de retrait des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux sources/donneurs doit être documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du programme pour des périodes définies.
21. Un soin particulier doit être apporté à la prévention et à la surveillance des infections chez les animaux sources/donneurs. Les mesures doivent inclure les sources d'approvisionnement, les installations, l'élevage, la biosécurité, les procédures, les programmes de tests, le contrôle des litières et des aliments. Ceci revêt une importance particulière pour les animaux exempts de germes pathogènes lorsque les exigences de la

monographie de la Pharmacopée Européenne doivent être remplies. La surveillance de l'hébergement et de la santé doit être définie pour les autres catégories d'animaux (par ex., troupeaux ou élevages sains).

22. Pour les produits fabriqués à partir d'animaux transgéniques, la traçabilité depuis la création de ces animaux à partir des animaux sources doit être maintenue.
23. Il faut se conformer aux dispositions en vigueur relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques en ce qui concerne les exigences relatives aux locaux, aux soins et à la quarantaine des animaux. L'hébergement des animaux utilisés pour la production et le contrôle de substances actives et de médicaments biologiques doit être séparé des zones de production et de contrôle.
24. Les critères principaux pour les différentes espèces animales doivent être définis, surveillés et enregistrés. Ces critères peuvent inclure l'âge, le poids et l'état de santé des animaux.
25. Les animaux, les agents biologiques et les tests effectués doivent être soumis à un système d'identification afin de prévenir tout risque de confusion et de maîtriser tous les risques identifiés.

Documentation

26. Les matières premières et les matières premières de départ peuvent nécessiter une documentation supplémentaire sur la source, l'origine, la chaîne de distribution, la méthode de fabrication et les contrôles appliqués pour garantir un niveau de contrôle approprié incluant leur qualité microbiologique.
27. Certains types de produits peuvent nécessiter une définition spécifique des matériaux constituant un lot, notamment les cellules somatiques dans le contexte des MTI. Pour les usages autologues et les donneurs compatibles, le produit fabriqué doit être considéré comme un lot.
28. Lorsqu'on utilise des donneurs de cellules ou de tissus d'origine humaine, la traçabilité des matières premières et matières premières de départ est exigée, y compris celle de toutes les substances entrant en contact avec les cellules ou les tissus, jusqu'à la confirmation de la réception des produits au point d'utilisation, tout en maintenant la protection des renseignements personnels des individus et la confidentialité des informations relatives à la santé.³⁰ Les archives de traçabilité³¹ doivent être conservées pendant 30 ans après la date d'expiration du médicament. Il faut particulièrement veiller à maintenir la traçabilité des médicaments destinés à des cas spéciaux d'utilisation tels que le don de cellules compatibles. Les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application et notamment les dispositions relatives à la qualification des dons de sang s'appliquent aux composants sanguins lorsqu'ils sont utilisés comme matières premières ou matières premières de départ dans le processus de fabrication des médicaments. Pour les MTI, les exigences de traçabilité concernant les cellules humaines, y compris les cellules hématopoïétiques, doivent être conformes à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et à l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques. Les dispositions nécessaires pour obtenir la traçabilité et la période de conservation doivent être intégrées dans les accords techniques passés entre les parties responsables.

³⁰Article 15 du règlement (CE) n° 1394/2007

³¹Pour de plus amples informations sur la traçabilité des MTI expérimentaux, voir ENTR/F/2/SF/dn D (2009) 35810"Directives détaillées relatives aux bonnes pratiques cliniques spécifiques aux médicaments de thérapie innovante"

Production

29. Compte tenu de la variabilité inhérente de nombreuses substances actives et médicaments biologiques, les démarches destinées à améliorer la robustesse du procédé, et ainsi réduire sa variabilité, et à renforcer la reproductibilité aux différentes étapes du cycle de vie du produit, telles que la conception du procédé, doivent être réévaluées au cours des revues qualité produit.
30. Les conditions de culture, les milieux et les réactifs étant conçus pour activer la croissance des cellules ou des micro-organismes, habituellement à l'état axénique, une attention particulière doit être accordée à la stratégie de contrôle pour s'assurer qu'il existe des étapes robustes permettant de prévenir ou de minimiser la survenue non désirée de charges microbiennes et de métabolites ainsi que d'endotoxines associés. Pour les MTI à base de cellules dont les lots de production sont souvent petits, le risque de contamination entre les préparations cellulaires issues de différents donneurs présentant un état de santé différent, doit être contrôlé selon des procédures et des exigences définies.

Matières premières et matières premières de départ

31. La source, l'origine et la conformité des matières premières de départ et des matières premières biologiques (par ex., cryoprotecteurs, cellules nourricières, réactifs, milieux de culture, tampons, sérums, enzymes, cytokines, facteurs de croissance) doivent être clairement définies. Lorsque les contrôles nécessaires prennent du temps, il peut être permis d'utiliser les matières premières de départ avant que les résultats des contrôles soient disponibles, mais le risque d'utiliser une matière première potentiellement défectueuse et l'impact potentiel de celle-ci sur d'autres lots doivent être clairement compris et évalués selon les principes QRM. Dans ces cas, la libération du produit fini est subordonnée aux résultats satisfaisants de ces contrôles. L'identification de toutes les matières premières de départ doit être conforme aux exigences appropriées à leur étape de fabrication. Pour les médicaments biologiques, on peut trouver des orientations supplémentaires dans la Partie I et dans l'annexe 8 et pour les substances actives biologiques, dans la Partie II.
32. Le risque de contamination des matières premières et matières premières de départ durant leur passage sur la chaîne d'approvisionnement doit être évalué en accordant une attention particulière à l'encéphalite spongiforme transmissible (EST). Les matières entrant en contact direct avec l'équipement de fabrication ou le produit (comme les milieux utilisés dans les essais de répartition aseptique et les lubrifiants susceptibles d'être en contact avec le produit) doivent aussi être prises en compte.
33. Etant donné que les risques liés à l'introduction de la contamination et les conséquences pour le produit fini sont les mêmes quelle que soit l'étape de fabrication, une stratégie de contrôle, destinée à protéger le produit et la préparation des solutions, des tampons et des autres produits ajoutés, doit être établie en se basant sur les principes et recommandations contenus dans les sections appropriées de l'annexe I. Les contrôles de la qualité des matières premières, des matières premières de départ et du procédé de fabrication aseptique, en particulier pour les produits à base de cellules, pour lesquels la stérilisation finale n'est généralement pas possible et la capacité d'élimination microbienne est limitée, revêtent une très grande importance. Lorsqu'une AMM ou une AEC indique un type et un niveau de charge microbienne admissibles, par exemple au stade de la substance active, la stratégie de contrôle doit prévoir les moyens par lesquels cette charge est maintenue dans les limites spécifiées.
34. Lorsque les matières premières et matières premières de départ requièrent une stérilisation, celle-ci doit s'effectuer si possible par la chaleur. On peut également, si nécessaire, utiliser d'autres méthodes appropriées pour l'inactivation des matières biologiques (par ex., irradiation et filtration).

- 35.** La réduction de la charge microbienne associée à l'obtention de cellules et tissus vivants peut nécessiter l'utilisation d'autres mesures telles que des antibiotiques lors des premières étapes de fabrication. Il faut l'éviter, mais lorsque ceci s'avère nécessaire, leur utilisation doit être justifiée et ils doivent être éliminés lors du procédé de fabrication à l'étape spécifiée dans l'AMM ou l'AEC.
- 36.** Pour les cellules et tissus humains utilisés en tant que matières premières de départ pour les médicaments biologiques :
- (a) Leur obtention, leur don et leur contrôle dans l'UE sont régis par la directive 2004/23/CE et ses directives d'application de la Commission. Les sites de collecte situés dans l'UE doivent détenir les autorisations appropriées de(s) l'autorité(s) nationale(s) compétente(s) selon cette directive qui devront être vérifiées dans le cadre de la gestion du fournisseur de matière première de départ.
 - (b) Lorsque ces cellules ou tissus humains sont importés de pays tiers, ils doivent répondre à des niveaux de qualité et de sécurité prévus par l'article L. 1245-5 et R. 1245-1 et suivants du code de la santé publique et transposant la directive 2004/23/CE. Les exigences relatives à la traçabilité sont prévues à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques et celles relatives à la notification d'effets et d'incidents indésirables graves aux articles R. 1211-29 et suivantes du code de la santé publique.
 - (c) Il peut y avoir certains cas où le traitement des cellules et tissus, utilisés en tant que matières premières de départ pour des médicaments biologiques, sera fait sur le site de préparation des tissus, par ex. pour obtenir les premières lignées ou banques cellulaires avant de créer une banque cellulaire mère (MCB). Ces étapes de traitement doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2004/23/CE, qui prévoient l'obligation de disposer d'une personne responsable (PR).
 - (d) Les tissus et cellules sont libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique avant d'être envoyés au fabricant du médicament, après quoi s'appliquent les contrôles normaux relatifs aux matières premières de départ des médicaments. Les résultats des contrôles de tous les tissus/cellules fournis par l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique doivent être mis à la disposition du fabricant du médicament. Ces informations doivent servir à prendre les décisions appropriées relatives à la séparation et au stockage de ces matières. Dans les cas où la fabrication doit commencer avant la réception des résultats des contrôles de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique, les tissus et cellules peuvent être envoyés au fabricant du médicament si celui-ci a mis des contrôles en place afin de prévenir une contamination croisée avec les tissus et cellules libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique.
 - (e) Le transport des tissus et cellules d'origine humaine sur le site de fabrication doit être précisé par un contrat écrit entre les parties responsables. Les sites de fabrication doivent posséder des preuves documentées du respect des conditions de stockage et de transport spécifiées.

- (f) Les exigences de traçabilité depuis les établissements ou organismes mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique vers le(s) destinataire(s) et vice versa, incluant les matières en contact avec les cellules ou tissus doivent être maintenues.
- (g) Un contrat technique doit être établi entre les parties responsables (par ex. fabricants, établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique, promoteurs, exploitant, titulaire de l'AMM) définissant les tâches de chaque partie, notamment de la PR et de la personne qualifiée.

37. En ce qui concerne la thérapie génique³² :

- (a) Pour les produits composés de vecteurs viraux, les matières premières de départ sont les composants à partir desquels on obtient le vecteur viral, à savoir la semence primaire virale ou les plasmides servant à transférer les cellules d'encapsidation et la MCB de la lignée cellulaire d'encapsidation.
- (b) Pour les produits composés de plasmides, de vecteurs non viraux et de micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières premières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, à savoir, le plasmide, les bactéries hôtes et la MCB de cellules microbiennes recombinantes.
- (c) Pour les cellules génétiquement modifiées, les matières premières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, à savoir les matières premières de départ servant à fabriquer le vecteur et les préparations de cellules humaines ou animales.
- (d) Les principes des BPF s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour fabriquer le vecteur ou le plasmide servant au transfert de gènes.

38. Lorsqu'on utilise des cellules d'origine humaine ou animale en tant que cellules nourricières dans le procédé de fabrication, il faut mettre en place des contrôles appropriés pour la provenance, les tests, le transport et le stockage, y compris un contrôle de conformité à la directive 2004/23.

Système de lot de semence et de banque cellulaire

- 39.** Afin d'empêcher une dérive non voulue des propriétés qui pourrait résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de substances et de médicaments biologiques obtenus par culture microbienne, culture cellulaire ou propagation dans des embryons et des animaux, doit être basée sur un système de lots de semence virale et/ou de banques cellulaires initiales et secondaires. Ce système peut ne pas être applicable à tous les types de MTI.
- 40.** Le nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellule, la substance active biologique et le produit fini doit être conformes aux spécifications de l'AMM ou de l'AEC.
- 41.** En tant qu'étapes du cycle de vie du produit, la création des lots de semence et des banques de cellules, y compris des générations initiales ou secondaires, doivent être réalisées dans des conditions appropriées. Cela doit inclure un environnement contrôlé de façon appropriée afin de protéger le lot de semence et la banque de cellules, ainsi que le personnel les manipulant. Durant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par ex., virus, lignées cellulaires ou souches cellulaires) ne doit être manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes. Pour

³² Détails dans la section 3.2 de la Partie IV de l'Annexe I à la directive 2001/83/CE

les étapes précédant la création de la banque de semence ou de cellules initiales, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit (par ex., réactifs d'origine biologique), depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable. Pour les vaccins, les exigences applicables sont celles de la monographie 2005:153 "Vaccins à usage humain" de la Pharmacopée Européenne.

42. Suite à la création de banques de cellules mères et de banques de cellules de travail, de lots de semence virale primaires et de lots de semence de travail, des procédures de quarantaine et de libération doivent être suivies. Cette démarche doit inclure la caractérisation et le contrôle approprié des contaminants. Il faut en outre démontrer que ces tests restent toujours appropriés en se basant sur le maintien des caractéristiques et de la qualité des lots de produit successifs. Les preuves de la stabilité et de la capacité de récupération des semences et des banques doivent être documentées et les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances.
43. Les lots de semence et les banques cellulaires doivent être stockés et utilisés de façon à minimiser les risques de contamination (par ex., stockés dans des conteneurs scellés dans la phase vapeur de l'azote liquide) et d'altération. Les mesures de contrôle pour le stockage des différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le même équipement doivent empêcher le mélange et prendre en considération la nature infectieuse des matières afin de prévenir la contamination croisée.
44. Les médicaments à base de cellules sont souvent produits à partir d'un stock de cellules obtenu à partir d'un nombre limité de passages. Contrairement aux deux systèmes échelonnés de banque de cellule mère et de banque de cellules de travail, le nombre de séries de production à partir d'un stock de cellules est limité par le nombre d'aliquotes obtenus après expansion et ne couvre pas le cycle de vie entier du produit. Les modifications du stock de cellules doivent être couvertes par un protocole de validation.
45. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et maintenus à une température appropriée. Un inventaire du stock doit être conservé. La température de stockage doit être enregistrée en continu et lorsqu'on utilise de l'azote liquide, son niveau doit être surveillé. Tout écart par rapport aux limites définies, ainsi que les actions correctives et préventives prises doivent être enregistrées.
46. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks fractionnés à différents emplacements de façon à minimiser le risque de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents.
47. Les conditions de stockage et de manipulation des stocks doivent être gérées selon les mêmes procédures et paramètres. Une fois qu'ils ont été retirés du système de gestion des lots de semence/de la banque cellulaire, les contenants ne doivent pas retourner dans le stock.

Principes de fonctionnement

48. La gestion des modifications doit, sur une base périodique, prendre en compte les effets, y compris les effets cumulatifs des modifications (par ex., modifications de procédé) sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini.
49. Les paramètres opérationnels critiques (procédé) ou autres paramètres d'entrée affectant la qualité du produit doivent être identifiés, validés, documentés et doivent être suivis pour être maintenus dans les exigences.

50. La stratégie de contrôle pour l'entrée des articles et des matières premières dans les zones de production doit reposer sur les principes QRM. Pour les procédés aseptiques, les articles thermostables et les matières entrant dans une zone propre ou une zone propre/confinée doivent de préférence entrer par un autoclave ou un four double porte. Les articles et matières thermolabiles doivent entrer par un sas ventilé muni de portes à ouverture alternée où ils seront soumis à des procédures de nettoyage de surface efficaces.

La stérilisation des articles et matières dans un autre lieu est acceptable, à condition qu'ils comportent des emballages multiples, appropriés au nombre d'étapes d'entrée dans la zone propre, et qu'ils soient introduits par un sas ventilé avec les précautions de nettoyage de surface appropriées.

- 51.** Les propriétés de fertilité des milieux de culture doivent être démontrées et doivent être appropriées à l'utilisation à laquelle ceux-ci sont destinés. Les milieux doivent, si possible, être stérilisés in situ. Des filtres de stérilisation en ligne doivent être utilisés quand cela est possible pour l'ajout en routine dans les fermenteurs des gaz, de milieux, d'acides ou d'alcalis, d'agents antimousses etc.
- 52.** L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et autres cuves, ainsi que l'échantillonnage doivent être effectués dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'empêcher toute contamination. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout ou de l'échantillonnage.
- 53.** La surveillance continue de certains procédés de production (par ex., fermentation) peut être nécessaire, et les données doivent faire partie du dossier de lot. Lorsqu'on utilise la culture continue, il faut être particulièrement attentif aux exigences de contrôle de la qualité inhérentes à ce type de méthode de production.
- 54.** La centrifugation et le mélange des produits peuvent entraîner la formation d'aérosols, le confinement de ces activités est donc nécessaire pour minimiser la contamination croisée.
- 55.** Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, doivent être traitées rapidement et en toute sécurité. Il faut disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme ou groupe d'organismes associés. Lorsque différentes souches d'une même espèce de bactérie ou que des virus très similaires sont impliqués, le processus de décontamination peut être validé avec une souche représentative, sauf s'il y a lieu de croire qu'ils peuvent différer significativement dans leur résistance à l'agent (aux agents) impliqué(s).
- 56.** S'ils sont manifestement contaminés par les fuites ou les aérosols, ou si un organisme potentiellement dangereux est impliqué, le matériel de production et de contrôle, y compris les documents papier, doivent être désinfectés de façon adéquate, ou les informations doivent être extraites par d'autres moyens.
- 57.** Dans les cas où l'on procède à l'inactivation ou à l'élimination du virus pendant la fabrication, des mesures doivent être prises pour éviter le risque de re-contamination des produits traités par les produits non traités.
- 58.** Pour les produits qui sont inactivés par l'addition d'un réactif (par ex., les micro-organismes durant la fabrication d'un vaccin), le processus doit garantir l'inactivation complète de l'organisme vivant. Outre le mélange minutieux de la culture et de l'agent inactivant, une attention particulière doit être apportée à toutes les surfaces en contact avec le produit exposées à la culture vivante et, si exigé, au transfert du produit dans une seconde cuve.
- 59.** La chromatographie requiert l'utilisation de nombreux équipements. Les principes QRM doivent être appliqués pour concevoir la stratégie de contrôle des matrices, des modules et des équipements associés lorsqu'on les utilise durant la fabrication par campagne et dans des environnements multi-produits. La réutilisation de la même matrice aux

différentes étapes du processus est déconseillée. Les critères d'acceptation, les conditions de fonctionnement, les méthodes de régénération, la durée de vie et les méthodes de désinfection ou de stérilisation des colonnes, doivent être définis.

- 60.** Lorsqu'on utilise un équipement et des matières irradiés, l'annexe 12 des présentes BPF doit être consultée, pour des lignes directrices plus détaillées.
- 61.** Il doit exister un système garantissant l'intégrité et la fermeture des contenants après remplissage lorsque les produits finaux ou les produits intermédiaires représentent un risque particulier, ainsi que des procédures pour remédier aux fuites ou aux déversements. Les opérations de remplissage et de conditionnement nécessitent l'existence de procédures en place pour maintenir le produit dans les limites spécifiées, par ex. de temps et/ou de température.
- 62.** Les activités de manipulation de flacons contenant des agents biologiques vivants doivent s'effectuer de façon à prévenir la contamination des autres produits ou la dissémination des agents vivants dans l'environnement de travail ou l'environnement extérieur. La viabilité de ces organismes et leur classification biologique doivent être considérées comme faisant partie de la gestion de tels risques.
- 63.** Un soin particulier doit être accordé à la préparation, à l'impression, au stockage et à l'application des étiquettes, notamment à tout texte particulier relatif aux produits spécifiques au patient ou indiquant l'utilisation du génie génétique pour la fabrication produit, figurant sur les emballages primaire et extérieur. Dans le cas des MTI destinés à un usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention "pour usage autologue uniquement" devront figurer sur l'emballage extérieur ou, lorsqu'il n'y a pas d'emballage extérieur, sur l'emballage primaire³³.
- 64.** La compatibilité des étiquettes avec les températures de stockage ultra-basses doit être vérifiée lorsqu'on utilise de telles températures.
- 65.** Lorsque les informations relatives à la santé du donneur (humain ou animal) deviennent disponibles après le prélèvement de tissus/cellules et que ceci affecte la qualité du produit, cet élément doit être pris en compte dans les procédures de rappel.

Contrôle de la qualité

- 66.** Les contrôles en cours de fabrication revêtent une plus grande importance pour garantir la reproductibilité de la qualité de la substance active et des médicaments biologiques, que pour les produits classiques. Des contrôles en cours de fabrication aux étapes appropriées de la production doivent être effectués afin de contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit fini.
- 67.** Lorsque des produits intermédiaires peuvent être stockés pendant des périodes prolongées (jours, semaines ou plus longtemps), il faut envisager d'inclure des lots de produits finis fabriqués à partir de matières premières maintenues jusqu'au terme de leur période de validité dans le programme de suivi de la stabilité.
- 68.** Certains types de cellules (par ex., cellules autologues utilisées dans les MTI) peuvent être disponibles en quantités limitées et lorsque ceci est autorisé dans l'AMM, une stratégie modifiée de contrôle et de rétention d'échantillons peut être élaborée et documentée.
- 69.** Pour les MTI à base de cellules, les contrôles de stérilité doivent être effectués sur des cultures cellulaires ou des banques cellulaires exemptes d'antibiotiques afin d'apporter les preuves de l'absence de contamination bactérienne et fongique, et de pouvoir détecter les germes exigeants lorsque nécessaire.

³³ Article 11 du règlement (CE) n° 1349/2007

70. Pour les médicaments biologiques ayant une courte durée de conservation, ce qui, au sens de l'annexe, signifie une période de 14 jours ou moins, et nécessitant une certification de lot avant la fin de tous les tests de contrôle de la qualité du produit final (par ex., tests de stérilité), une stratégie de contrôle appropriée doit être mise en place. Ces contrôles doivent reposer sur une compréhension approfondie du produit et de la performance du procédé et prendre en compte les contrôles et caractéristiques des matières premières et des matières premières de départ. La description exacte et détaillée de toute la phase de libération, y compris les responsabilités des différentes personnes impliquées dans l'évaluation de la production et des données analytiques, est essentielle. Une évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité doit être mise en place, incluant les enregistrements conservés de façon à permettre une évaluation des tendances. Lorsque l'on ne dispose pas de contrôles du produit final en raison de la courte durée de vie de celui-ci, des méthodes alternatives doivent être envisagées afin d'obtenir des données équivalentes qui permettront une certification initiale du lot (par ex., méthodes microbiologiques rapides). La procédure de certification et de libération du lot peut s'effectuer en deux phases ou plus :

- (a) Évaluation, par une (des) personne(s) désignée(s), des dossiers de fabrication du lot, des résultats de la surveillance environnementale (quand ils sont disponibles) devant couvrir les conditions de production, de toutes les divergences par rapport aux procédures normales et des résultats analytiques disponibles en vue de la certification initiale par la personne qualifiée.
- (b) Évaluation des contrôles analytiques finaux et autres informations disponibles pour la certification finale par la personne qualifiée.

Une procédure doit décrire les mesures à prendre (y compris la liaison avec l'équipe clinique) lorsque l'on obtient des résultats de tests non conformes aux spécifications. Dans de tels cas, une investigation complète doit être menée et les actions correctives et préventives pertinentes prises pour en éviter la répétition doivent être documentées.

PARTIE B. LIGNES DIRECTRICES SPÉCIFIQUES RELATIVES AUX TYPES DE PRODUITS SÉLECTIONNÉS

B1. PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE³⁴

Cette partie du guide s'applique aux matières animales qui incluent des matières provenant d'établissements tels que les abattoirs. Les chaînes d'approvisionnement pouvant être étendues et complexes, les contrôles basés sur les principes QRM doivent être appliqués, voir également les exigences des monographies de la Pharmacopée Européenne incluant la nécessité de contrôles spécifiques à des étapes définies. La documentation démontrant la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement³⁵ et les rôles clairement définis des intervenants de la chaîne d'approvisionnement, incluant typiquement une carte suffisamment détaillée et actualisée des processus, doit être établie.

- 1.** Des programmes de surveillance des maladies animales pouvant affecter la santé humaine doivent être mis en place. Les organismes doivent prendre en compte les rapports provenant de sources fiables relatifs à la prévalence nationale des maladies lorsqu'ils établissent leur évaluation des risques et les facteurs d'atténuation. Ces organismes sont notamment l'OIE (Office International des Épizooties³⁶). Ces données

³⁴ Voir également exigences de la monographie Ph. Eur., 0333

³⁵ Voir Chapitre 5 d'EudraLex, Volume 4

³⁶ http://www.oie.int/eng/en_index.htm

doivent être complétées par des informations relatives à la surveillance de la santé et au(x) programmes(s) de contrôle aux niveaux national et local, ces programmes devant inclure les sources (par ex., ferme ou lot de semence) desquelles proviennent les animaux et les mesures de contrôle mises en place lors du transport vers les abattoirs.

2. Lorsqu'on utilise des abattoirs pour se fournir en tissus d'origine animale, il doit être prouvé qu'ils fonctionnent selon des normes équivalentes à celles en vigueur dans l'UE. Il doit être tenu compte des rapports émanant d'organismes tels que l'Office alimentaire et vétérinaire³⁷ qui vérifient la conformité aux exigences relatives à la qualité et à la sécurité des aliments, à la législation vétérinaire et phytosanitaire de l'UE et des pays tiers exportant vers l'UE.
3. Les mesures de contrôle portant sur les matières premières ou les matières premières de départ dans les établissements tels que les abattoirs doivent inclure des éléments appropriés d'un Système de Gestion de la Qualité afin de garantir un niveau satisfaisant de formation des opérateurs, de traçabilité des matières, de contrôle et de reproductibilité. Ces mesures peuvent provenir de sources autres que les BPF de l'UE, mais il doit être démontré qu'elles garantissent des niveaux de contrôle équivalents.
4. Des mesures de contrôle pour les matières premières et les matières premières de départ doivent être mises en place, pour empêcher des interventions susceptibles d'affecter la qualité des matières ou du moins, pour fournir des preuves de telles activités tout au long de la chaîne de fabrication et d'approvisionnement. Ces mesures incluent les mouvements de matières entre les sites de collecte initiale, la (les) purification(s) partielle(s) et finale(s), les sites de stockage, les plates-formes de distribution, les courtiers et les groupeurs. Les détails de ces dispositions doivent être enregistrés dans le système de traçabilité et toute infraction doit être enregistrée, faire l'objet d'une enquête et les actions mises en œuvre.
5. Des audits réguliers du fournisseur de matières premières ou de matière première de départ doivent être effectués pour vérifier la conformité aux contrôles des matières aux différentes étapes de la fabrication. Les problèmes doivent être analysés de façon aussi approfondie que l'exige leur importance et leur documentation complète doit être disponible. Des systèmes garantissant que des actions correctives et préventives efficaces sont mises en œuvre doivent également être mis en place.
6. Les cellules, tissus et organes destinés à la fabrication de médicaments à base de cellules xénogéniques doivent provenir uniquement d'animaux ayant été élevés en captivité (installation barrière) spécifiquement à cette fin, et l'on ne doit en aucun cas utiliser des cellules, tissus et organes provenant d'animaux sauvages ou d'abattoirs. De même, des tissus d'animaux fondateurs ne doivent pas être utilisés. L'état de santé des animaux doit être surveillé et documenté.
7. Pour les produits de thérapie cellulaire xénogéniques, les lignes directrices appropriées relatives à l'obtention et au contrôle des cellules animales doivent être suivies. Il faut se référer aux recommandations de l'EMA³⁸ relatives aux médicaments xénogéniques à base de cellules.

B2. PRODUITS ALLERGÈNES

Les matières peuvent être fabriquées par extraction de sources naturelles ou par la technologie de l'ADN recombinant.

1. L'origine des matières premières doit être décrite suffisamment en détail pour garantir la reproductibilité de leur approvisionnement, en indiquant par exemple leurs noms commun et scientifique, leur origine, leur nature, les seuils de contamination et la méthode de collecte. Les matières dérivées d'animaux doivent provenir de sources saines. Des

³⁷http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

³⁸EMA/CHMP/CPWP/83508/2009

contrôles de biosécurité appropriés doivent être mis en place pour les colonies (par ex., acariens, animaux) utilisés pour l'extraction des allergènes. Les produits allergènes doivent être stockés dans des conditions définies pour minimiser leur détérioration.

2. Les étapes du procédé de production, y compris le prétraitement, l'extraction, la filtration, la dialyse, les étapes de concentration ou de cryodessiccation doivent être décrites en détail et validées.
3. Les procédés de modification destinés à la fabrication d'extraits d'allergènes modifiés (par ex. alléroïdes, conjugués) doivent être décrits. Les produits intermédiaires dans le processus de fabrication doivent être identifiés et contrôlés.
4. Les mélanges d'extraits d'allergènes doivent être préparés à partir d'extraits individuels provenant d'une seule source de matières premières. Chaque extrait individuel doit être considéré comme une seule substance active.

B3. PRODUITS Á BASE D'IMMUNOSÉRUMS D'ORIGINE ANIMALE

1. Une importance particulière doit être portée au contrôle des antigènes d'origine biologique pour garantir leur qualité, leur reproductibilité et l'absence d'agents adventices. La préparation des matières utilisées pour immuniser les animaux sources (par ex., antigènes, molécules porteuses pour les haptènes, adjuvants, agents stabilisants) et le stockage de ces matières immédiatement avant l'immunisation doivent être conformes à des procédures documentées.
2. L'immunisation, les programmes de prélèvement et de collecte de sang doivent être conformes à ceux approuvés dans l'AMM ou l'AEC.
3. Les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab ou F(ab')₂) et toute autre modification doivent être conformes aux paramètres validés et approuvés. Lorsque ces enzymes sont constitués de plusieurs composants, leur reproductibilité doit être garantie.

B4. VACCINS

1. Lorsqu'on utilise des œufs, l'état de santé de tous les élevages sources utilisés dans la production d'œufs (que ce soit des élevages exempts de pathogènes spécifiés ou des élevages en bonne santé) doit être garanti.
2. L'intégrité des conteneurs utilisés pour stocker les produits intermédiaires, ainsi que les temps de stockage, doivent être validés.
3. Les cuves contenant des produits inactivés ne doivent pas être ouvertes ni échantillonnées dans des zones contenant des agents biologiques vivants.
4. La séquence d'ajout d'ingrédients actifs, d'adjuvants et d'excipients durant la formulation d'un produit intermédiaire ou fini doit être conforme aux spécifications.
5. Lorsque des organismes nécessitant un niveau de sécurité biologique élevé (par ex., souches de vaccin pandémiques) doivent être utilisés durant la fabrication ou le contrôle, des mesures de confinement appropriées doivent être mises en place. L'autorisation de ces mesures doit être obtenue auprès de l'autorité (des autorités) nationale(s) appropriée(s), et les autorisations doivent être disponibles pour vérification.

B5. PRODUITS RECOMBINANTS

1. Les conditions de procédé pendant la croissance des cellules, l'expression et la purification des protéines doivent être maintenues dans la plage de paramètres validés afin de garantir un produit reproductible, avec une fourchette définie d'impuretés que le procédé est capable de réduire à des niveaux acceptables. Le type de cellule utilisée dans la production peut nécessiter la mise en œuvre de mesures accrues pour garantir l'absence de virus.

Pour la production impliquant une récolte multiple, la période de culture continue doit se situer dans des limites spécifiées.

2. Les processus de purification destinés à éliminer les protéines indésirables des cellules hôtes, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les virus et autres impuretés doivent se situer dans des limites validées définies.

B6. PRODUITS À BASE D'ANTICORPS MONOCLONAUX

1. Les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués à partir d'hybridomes murins, d'hybridomes humains ou par la technologie de l'ADN recombinant. Des contrôles appropriés des différentes cellules sources (y compris les cellules nourricières si elles sont utilisées) et des matières utilisées pour créer les hybridomes/lignées cellulaires doivent être mis en place, afin de garantir la sécurité et la qualité du produit. Il faut vérifier que ceux-ci se situent dans les limites approuvées. Une attention particulière doit être apportée à l'absence de virus. Il faut noter que les données provenant de produits générés par la même plateforme technologique de fabrication peuvent être acceptées pour démontrer la conformité.
2. Les critères à surveiller à la fin d'un cycle de production et pour les fins de cycle de production anticipées doivent être vérifiés et se situer dans les limites approuvées.
3. Les conditions de fabrication de la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab, F(ab')₂, scFV) et toute autre modification (par ex., radio-marquage, conjugaison, couplage chimique) doivent être conformes aux paramètres validés.

B7. PRODUITS ISSUS D'ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

La reproductibilité de la matière première de départ provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Diverses espèces peuvent être utilisées pour produire des médicaments biologiques, lesquels peuvent être exprimés dans les liquides corporels (par ex., le lait) afin d'être collectés et purifiés. Les animaux doivent être clairement et individuellement identifiés, et des mesures alternatives doivent être mises en place en cas de perte du marqueur primaire.
2. Les dispositions relatives à l'hébergement et aux soins des animaux doivent être définies de façon à minimiser l'exposition des animaux aux agents pathogènes et zoonotiques. Des mesures appropriées doivent être établies pour protéger l'environnement extérieur. Un programme de surveillance sanitaire doit être instauré et tous les résultats doivent être documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur le devenir de l'animal et les lots précédents de produit doit être établi. Des précautions doivent être prises pour garantir que tous les produits thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux ne contaminent pas le produit.
3. La généalogie des animaux d'origine jusqu'aux animaux servant à la production doit être documentée. Étant donné qu'une lignée transgénique sera dérivée d'un seul animal génétique fondateur, les matières provenant des différentes lignées transgéniques ne doivent pas être mélangées.
4. Les conditions dans lesquelles le produit est récolté doivent être conformes aux conditions de l'AMM ou de l'AEC. Le programme de récolte et les conditions dans lesquelles les animaux peuvent être retirés de la production doivent être conformes aux procédures approuvées et aux limites d'acceptation.

B8. PRODUITS ISSUS DE PLANTES TRANSGÉNIQUES

La reproductibilité de la matière première provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Des mesures supplémentaires, outre celles indiquées dans la Partie A, peuvent être nécessaires pour prévenir la contamination des banques transgéniques initiales et secondaires par des matières végétales étrangères et des agents adventices pertinents. La stabilité du gène, durant un nombre défini de générations, doit être surveillée.
2. Les plantes doivent être clairement et individuellement identifiées, et la présence de caractéristiques végétales-clés, incluant l'état de santé, durant la récolte doit être vérifiée à intervalles définis pendant la période de culture, afin de garantir la reproductibilité du rendement entre les récoltes.
3. Si possible, les mesures de sécurité pour la protection des récoltes doivent être définies de façon à minimiser l'exposition à la contamination par les agents microbiologiques et à la contamination croisée par des plantes non apparentées. Des mesures doivent être mises en place pour empêcher des substances telles que les pesticides et les engrais de contaminer le produit. Un programme de surveillance doit être instauré et tous les résultats documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur la poursuite de la récolte dans le programme de production doit être établi.
4. Les conditions dans lesquelles les plantes peuvent être retirées de la production doivent être définies. Des limites d'acceptation pour les matières doivent être fixées (par ex., protéines des cellules hôtes), limites susceptibles d'interférer avec le procédé de purification. Il faut vérifier que les résultats se situent dans les limites approuvées.
5. Les conditions environnementales (température, pluie), susceptibles d'affecter les propriétés qualitatives et le rendement de la protéine recombinante depuis le moment de la plantation, puis de la culture à la récolte et au stockage provisoire des matières récoltées, doivent être documentées. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) : « *Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale* » doivent être prises en compte.

B9. PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE

Le point 2.1 de la Partie IV de l'annexe à la directive 2001/83/CE contient une définition des médicaments de thérapie génique (TG).

Il existe plusieurs types de médicaments de TG (produits de TG contenant une (des) séquence(s) d'acide nucléique recombinant ou un (des) organisme(s) ou virus génétiquement modifiés, et médicaments de TG contenant des cellules génétiquement modifiées), et tous sont couverts par les principes directeurs de la présente section. Pour les médicaments de TG à base de cellules, certains aspects des principes directeurs de la Section B10 de la Partie B peuvent être applicables.

1. Les cellules utilisées dans la fabrication des produits de thérapie génique étant obtenues soit à partir d'humains (cellules autologues ou allogéniques) soit à partir d'animaux (cellules xénogéniques), il existe un risque potentiel de contamination par des agents adventices. Une attention particulière doit être apportée à la séparation des matériaux autologues obtenus à partir de donneurs infectés. La robustesse du contrôle et des essais de ces matières de départ, des cryoprotecteurs, des milieux de culture, des cellules et vecteurs, doit être basée sur les principes QRM et être conforme à l'AMM ou à l'AEC. Les

lignées cellulaires créées et utilisées pour la production de vecteurs viraux, ainsi que leur contrôle et les essais, doivent également être basées sur les principes QRM. Des lots de semence de virus et des systèmes de banques cellulaires doivent être utilisés lorsque cela est approprié.

2. Les facteurs tels que la nature du matériel génétique, le type de vecteur (viral ou non viral) et le type de cellules influent sur la diversité des impuretés potentielles, des agents adventices et des contaminations croisées et doivent être pris en compte lors de l'élaboration d'une stratégie globale de réduction des risques. Cette stratégie doit être appliquée comme base de conception du procédé, des installations et des équipements de fabrication et de stockage, des procédures de nettoyage et de décontamination, du conditionnement, de l'étiquetage et de la distribution.
3. La fabrication et le contrôle des médicaments de TG posent des problèmes spécifiques quant à la sécurité, à la qualité du produit final, et des problèmes de sécurité pour le receveur et le personnel. Une approche basée sur le risque pour la sécurité de l'opérateur, de l'environnement et du patient, ainsi que des contrôles basés sur le niveau de risque biologique, doivent être mis en œuvre. La législation nationale en vigueur et, le cas échéant, les mesures de sécurité internationales doivent être appliquées.
4. Les flux de personnel (y compris les équipes du CQ et de maintenance) et de matières, y compris celles destinées au stockage et au contrôle (par ex., matières premières, échantillons de produit en cours de fabrication et de produit final, et échantillons de contrôle environnemental), doivent être contrôlés sur la base des principes QRM, si possible en mettant en place des flux unidirectionnels. Cette démarche doit prendre en compte les mouvements entre les zones contenant les différents organismes génétiquement modifiés et les zones contenant les organismes non génétiquement modifiés.
5. Toutes les méthodes particulières de nettoyage et de décontamination requises pour les divers organismes manipulés doivent être prises en compte dans la conception des installations et des équipements. Lorsque cela est possible, le programme de surveillance environnementale doit être mis en place en incluant des méthodes détectant la présence des organismes spécifiques cultivés.
6. Lorsqu'on utilise des vecteurs de réplication limités, il faut mettre en place des mesures empêchant l'introduction de virus de type sauvage susceptibles d'entraîner la formation de vecteurs recombinants compétents pour la réplication.
7. Un plan de secours doit être mis en place pour traiter la fuite accidentelle d'organismes viables. Celui-ci doit comporter des méthodes et des procédures de confinement, de protection des opérateurs, de nettoyage, de décontamination et de retour à l'utilisation des installations en toute sécurité. Une évaluation de l'impact sur les produits présents et sur tous les autres produits dans la zone affectée doit aussi être faite.
8. Les installations de fabrication des vecteurs viraux doivent être séparées des autres zones par des mesures spécifiques. Il faut démontrer que les mesures de séparation sont efficaces. Des systèmes fermés doivent être utilisés quand cela est possible, et la collecte des échantillons, les ajouts et les transferts doivent empêcher la fuite de matériel viral.
9. La fabrication concomitante de différents vecteurs viraux de thérapie génique dans la même zone n'est pas autorisée. La production concomitante de vecteurs non viraux dans la même zone doit être contrôlée sur la base des principes QRM. Il faut démontrer que les procédures de passage entre les campagnes sont efficaces.
10. Une description suffisamment détaillée de la production des vecteurs et des cellules génétiquement modifiées doit être établie pour garantir la traçabilité des produits depuis la matière première (plasmides, gènes d'intérêt et séquences régulatrices, banques cellulaires et stock de vecteurs viraux et non viraux) jusqu'au produit fini.
11. Le transport des produits constitués d'OGM ou en contenant doit être conforme à la législation en vigueur.
12. Les éléments suivants doivent être pris en compte lors du transfert des gènes ex vivo aux cellules du receveur :

- (a) Le transfert doit avoir lieu dans des installations dédiées à ces activités où sont mises en place des mesures de confinement appropriées.
- (b) Des mesures (y compris celles décrites dans le paragraphe 10, Partie A) visant à minimiser le risque de contamination croisée et de mélange entre les cellules provenant de différents patients, doivent être prises et elles doivent inclure l'utilisation de procédures de nettoyage validées. L'utilisation concomitante de différents vecteurs viraux doit faire l'objet de contrôles basés sur les principes QRM. On ne peut pas utiliser certains vecteurs viraux (par ex., rétro- ou lentivirus) dans le procédé de fabrication des cellules génétiquement modifiées avant que l'on ait démontré qu'elles sont exemptes de vecteurs contaminants compétents pour la réplication.
- (c) Les exigences de traçabilité doivent être maintenues. Il doit exister une définition claire du lot, de la source de cellules jusqu'au(x) conteneur(s) du produit final.
- (d) Pour les produits utilisant des moyens non biologiques pour exprimer le gène, leurs propriétés physico-chimiques doivent être documentées et contrôlées.

B10. PRODUITS DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE ET XÉNOGÉNIQUE ET PRODUITS ISSUS DE L'INGÉNIERIE TISSULAIRE

Le Point 2.2. de la Partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE contient la définition des médicaments de thérapie cellulaire somatique, et la définition d'un médicament issu de l'ingénierie tissulaire est donnée dans l'article 2(1)(b) du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 relative aux médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et la réglementation (CE) n° 726/2004³⁹. Pour les produits à base de cellules génétiquement modifiées non classés comme produits de TG, certains aspects des principes directeurs de la Section B9 peuvent être applicables.

1. Lorsqu'elles sont disponibles, les sources autorisées (par ex., médicaments autorisés ou dispositifs médicaux marqués CE) de substances additionnelles (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux, les supports ou « scaffold », les matrices) doivent être utilisées dans la fabrication de ces produits.
2. Lorsque des dispositifs, y compris des dispositifs fabriqués sur mesure, sont incorporés en tant que partie intégrante du produit :
 - (a) Il doit exister un accord écrit entre le fabricant du médicament et le fabricant du dispositif médical, et cet accord doit contenir des informations suffisantes sur le dispositif médical afin d'éviter l'altération de ses propriétés pendant la fabrication du MTI. Il inclura l'exigence de contrôle des modifications proposées pour le dispositif médical.
 - (b) L'accord technique doit également exiger l'échange d'informations sur les anomalies de fabrication du dispositif médical.
3. Les cellules somatiques étant obtenues soit à partir d'humains (cellules autologues ou allogéniques) soit à partir d'animaux (cellules xénogéniques), il existe un risque potentiel de contamination par des agents adventices. Il faut appliquer des mesures particulières à la séparation des matériaux autologues provenant de donneurs infectés. La robustesse du contrôle et des tests de mesures mises en place pour ces matières de départ doit être garantie.

³⁹ JO L 324, 10.12.2004, p. 121

4. Les étapes de fabrication doivent être conduites de façon aseptique lorsque l'on ne peut pas stériliser le produit fini à l'aide de méthodes standard comme la filtration.
5. Une attention particulière doit être apportée aux exigences spécifiques à toutes les étapes de cryoconservation, par exemple la vitesse de variation de température durant la congélation et la décongélation. Le type de conteneur de stockage, le placement et le procédé de récupération, doivent minimiser le risque de contamination croisée, préserver la qualité des produits et faciliter leur récupération précise. Des procédures écrites doivent être établies pour sécuriser la manipulation et le stockage des produits avec des marqueurs sériques positifs.
6. Des contrôles de stérilité doivent être effectués sur des cultures cellulaires exemptes d'antibiotiques ou sur des banques de cellules afin de fournir les preuves de l'absence de contamination bactérienne et fongique et prévoir la détection de germes exigeants.
7. Lorsque cela est approprié, un programme de suivi de la stabilité du produit doit être mis en place en utilisant des échantillons de référence et de réserve en quantité suffisante pour permettre d'autres analyses.

GLOSSAIRE DE L'ANNEXE 2

Les définitions ne sont précisées que lorsque les termes sont utilisés dans l'annexe 2 et nécessitent une explication complémentaire. Outre ce glossaire, le glossaire applicable est le glossaire des BPF, si rien d'autre n'est indiqué.

Adjuvant. Substance chimique ou biologique renforçant la réponse immunitaire à l'antigène.

Allergoïdes. Allergènes chimiquement modifiés pour réduire l'activité des IgE.

Anticorps. Protéines produites par les lymphocytes B qui se lient à des antigènes spécifiques. Les anticorps peuvent être divisés en 2 types principaux en fonction de différences clés dans leur méthode de fabrication :

Anticorps monoclonaux (MAb). Population homogène d'anticorps obtenue à partir d'un seul clone de lymphocytes ou par technologie recombinante, et qui se lie à un seul épitope.

Anticorps polyclonaux. Dérivés de plusieurs clones de lymphocytes, produits chez l'humain et les animaux en réponse aux épitopes sur la plupart des molécules du "non soi".

Antigènes. Substances (par ex., toxines, protéines étrangères, bactéries, cellules tissulaires) capables d'induire des réponses immunitaires spécifiques.

Banque de cellules. Ensemble de récipients appropriés dont les contenus sont d'une composition uniforme et qui sont stockés dans des conditions définies. Chaque contenant représente un aliquote d'un pool unique de cellules .

Banque de cellules mère (MCB). Aliquote d'un pool unique de cellules ayant généralement été préparé à partir du clone de cellules sélectionné dans des conditions définies, réparti en plusieurs récipients et stockés dans des conditions définies. On utilise la MCB pour dériver toutes les banques de cellules secondaires. Lot de semence primaire virale (MVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque primaire transgénique – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

Banque de cellules de travail (WCB). Pool homogène, utilisé pour la production de micro-organismes ou de cellules répartis uniformément dans un nombre de récipients dérivés d'une

MCB et stockés de façon à garantir la stabilité. Lot de semence de travail virale (WVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque transgénique de travail – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

Cellules nourricières. Cellules utilisées en coculture pour préserver des cellules souches pluripotentes. Pour la culture de cellules souches embryonnaires humaines, les couches nourricières peuvent typiquement être des fibroblastes embryonnaires de souris (MEFs) ou des fibroblastes humains qui ont été traités pour les empêcher de se diviser.

Cellules somatiques. Cellules, autres que les cellules reproductrices (lignée germinale) qui constituent l'organisme d'un humain ou d'un animal. Ces cellules peuvent être des cellules somatiques vivantes autologues (provenant du patient), allogènes (provenant d'un autre être humain) ou xénogènes (provenant d'animaux), ayant été manipulées ou altérées ex vivo afin d'être administrées à des humains pour obtenir des effets thérapeutiques, diagnostiques ou préventifs.

Charge microbienne. Niveau et type (c'est-à-dire admissible ou non admissible) de micro-organismes présents dans les matières premières, les milieux, les substances biologiques, les produits intermédiaires ou les produits. Elle est considérée comme une contamination lorsque le niveau et/ou le type est supérieur aux spécifications.

Dissémination volontaire. L'article L. 533-2 du code de l'environnement définit la dissémination volontaire comme toute introduction intentionnelle dans l'environnement d'un organisme génétiquement modifié ou d'une combinaison d'organismes génétiquement modifiés pour laquelle aucune mesure de confinement particulière n'est prise pour en limiter le contact avec les personnes et l'environnement et pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité.

Excipient. L'article L. 5138-2 2° définit l'excipient comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage.

Exempt de micro-organismes pathogènes spécifiés (SPF). Matières animales (par ex., poulets, embryons ou cultures cellulaires) utilisées pour la production ou le contrôle de la qualité des médicaments biologiques dérivés de groupes (par ex., troupeaux ou cheptels) d'animaux exempts de pathogènes spécifiés. Ces troupeaux ou cheptels sont définis comme étant des animaux partageant un environnement commun et ayant leurs propres soigneurs qui ne sont pas en contact avec des groupes non SPF.

Ex vivo. Technique qui consiste à manipuler des tissus ou des cellules hors du corps vivant et à les réintégrer dans le corps vivant.

Fabrication par campagne. Fabrication d'une série de lots du même produit en séquence (séparation dans le temps), durant une période de temps donnée, suivie d'une stricte adhésion aux mesures de contrôle et de nettoyage acceptées avant le passage à un autre produit. Les produits ne sont pas fabriqués au même moment, mais peuvent être fabriqués sur le même équipement.

Gène. Séquence d'ADN qui code pour une (ou plusieurs) protéine(s).

Haptène. Molécule de faible poids moléculaire, non antigénique en elle-même, à moins d'être conjuguée à une molécule "porteuse".

Hybridome. Lignée de cellule immortalisée sécrétant les anticorps (monoclonaux) désirés et généralement dérivée par fusion de lymphocytes B avec des cellules tumorales.

In vivo. Procédures conduites sur des organismes vivants.

Installation multi-produits. Installation qui fabrique, soit simultanément soit en mode campagne, une gamme de différents médicaments et produits, et dans laquelle le(s) train(s) d'équipements peut (peuvent) ou non être dédié(s) à des substances ou produits spécifiques.

Matières premières. Pour les substances actives biologiques, on entend par matière première, toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau foétale, les additifs, les tampons utilisés en chromatographie.

Matières premières de départ. On entend par matières premières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite. Pour les substances actives biologiques, on entend par matière première de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Médicament biologique. L'article L. 5121-1 14° définit le médicament biologique comme tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Mono-asepsie (axénique). Un organisme unique en culture qui n'est pas contaminé par un autre organisme.

Niveau de biosécurité (BSL). Conditions de confinement requises pour manipuler en sécurité les organismes présentant des risques différents s'échelonnant entre BSL1 (risque le plus faible, qui n'induit probablement pas de maladie humaine) et BSL4 (risque le plus élevé, qui induit une maladie grave et qui se propagera probablement : absence de prophylaxie et de traitement efficace disponible).

Organisme génétiquement modifié (OGM). L'article L. 531-1 du code de l'environnement définit l'organisme génétiquement modifié comme un organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelles

Personne responsable (PR). Personne désignée selon l'Article L 1243-2-1 du code de la santé publique.

Plasmide. Un plasmide est une partie d'ADN habituellement présente dans une cellule bactérienne sous forme d'entité circulaire séparée du chromosome de la cellule ; il peut être modifié par des techniques de biologie moléculaire, purifié hors de la cellule bactérienne et utilisé pour transférer l'ADN dans une autre cellule.

Scaffold. Support, dispositif ou matrice pouvant fournir une structure pour faciliter la migration, la liaison ou le transport des cellules et/ou des molécules bioactives.

Stock de cellules. Cellules primaires multipliées jusqu'à obtention d'un nombre donné de cellules sous forme d'aliquotes et utilisées comme matière première de départ pour la production d'un nombre limité de lots d'un médicament à base de cellules.

Substance active. L'article L. 5138-2 1° définit la substance active comme toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

Système fermé. Lorsqu'un médicament ou un produit n'est pas exposé à l'environnement ambiant immédiat pendant sa fabrication.

Transfert de gène. Procédé consistant à transférer un gène dans des cellules et impliquant un système d'expression contenu dans un système de délivrance connu comme un vecteur, pouvant être d'origine virale ou non virale. Après le transfert de gène, les cellules génétiquement modifiées sont également appelées *cellules transduites*.

Transgénique. Désigne un organisme contenant un gène étranger dans son patrimoine génétique normal pour l'expression des matières pharmaceutiques biologiques.

Utilisation confinée. Toute opération dans laquelle des micro-organismes sont génétiquement modifiés ou dans laquelle des MGM sont cultivés, stockés, transportés, détruits, éliminés ou utilisés de toute autre manière et pour laquelle des mesures de confinement spécifiques sont prises pour limiter le contact de ces micro-organismes avec l'ensemble de la population et l'environnement ainsi que pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité;

Vecteur. Agent de transmission qui transmet des informations génétiques d'une cellule ou d'un organisme à un autre, par ex., plasmides, liposomes, virus.

Vecteur viral. Vecteur dérivé d'un virus et modifié au moyen de techniques de biologie moléculaire de façon à retenir quelques gènes du virus parental, mais pas tous ; si les gènes responsables de la capacité de réplication du virus sont supprimés, le vecteur devient incompetent pour la réplication.

Vérification rétrospective (« Look Back »). Procédure documentée visant à rechercher les médicaments ou les produits biologiques pouvant être défavorablement affectés par l'utilisation ou l'incorporation de matières animales ou humaines, soit lorsque ces matières ont été trouvées non conformes aux contrôles de libération en raison de la présence d'agent(s) contaminant(s), soit lorsque des conditions de contamination ont pu affecter la source animale ou humaine d'origine.

Zone. Ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiples et possédant un système de traitement de l'air commun.

Zoonoses. Maladies animales pouvant être transmises aux humains.

LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

PRINCIPE

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit être entreprise conformément aux principes énoncés dans les Parties I et II du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). La présente annexe aborde, tout particulièrement, certaines de ces pratiques, qui peuvent être spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques.

Note i. : La préparation de médicaments radiopharmaceutiques dans les services de pharmacie des établissements de santé, en liaison avec les services de médecine nucléaire, impliquant l'utilisation de générateurs, de trousseaux et de précurseurs qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation délivrée par l'Afssaps, n'est pas concernée par la présente ligne directrice, à moins d'être régie par la réglementation nationale.

Note ii. : Conformément aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations, il convient de veiller à ce que toute exposition à des fins médicales s'effectue sous la responsabilité d'un praticien. Une personne compétente en matière de radioprotection du secteur médical doit être disponible lors de toute pratique de médecine nucléaire thérapeutique et diagnostique.

Note iii. : La présente annexe s'applique également aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les recherches biomédicales.

Note iv. : Le transport de médicaments radiopharmaceutiques est réglementé par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et les exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

Note v. : Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables, autres que celles décrites dans la présente annexe, permettant de satisfaire les principes d'assurance qualité. Les autres méthodes doivent faire l'objet d'une validation et fournir un niveau d'assurance qualité au moins équivalent à ceux visés dans la présente annexe.

INTRODUCTION

1. La fabrication et la manipulation de médicaments radiopharmaceutiques comportent un risque. Le niveau de risque dépend, en particulier, des types de radiation, de l'énergie des radiations, et de la demi-vie des isotopes radioactifs. Il est indispensable de prêter une attention particulière à la prévention de la contamination croisée, à la rétention des radionucléides (contaminants radioactifs), et à l'élimination des déchets.
2. En raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle de la qualité. En pareil cas, il est essentiel de décrire de manière détaillée et exacte l'intégralité de la procédure de libération, notamment les responsabilités du personnel impliqué et l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance qualité.
3. La présente ligne directrice s'applique aux procédures de fabrication suivies par les fabricants industriels, les centres et instituts nucléaires, ainsi que les centres de tomographie par émission de positons (TEP) pour la production et le contrôle de la qualité des types de produits suivants :
 - Médicaments radiopharmaceutiques,
 - Médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons (TEP),
 - Précurseurs radioactifs destinés à la production de médicaments radiopharmaceutiques, et
 - Générateurs de radionucléides.

Type de fabrication	Non inclus dans le périmètre des BPF*	BPF - Parties II et I y compris les annexes correspondantes			
Médicaments radiopharmaceutiques Médicaments radiopharmaceutiques TEP Précurseurs radioactifs	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	Synthèse chimique	Étapes de purification	Traitement, formulation et distribution	Répartition aseptique ou stérilisation finale
Générateurs de Radionucléides	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	<i>Traitement</i>			

* La cible et le système de transfert du cyclotron à l'enceinte de synthèse peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives.

4. Le fabricant de la forme finale des médicaments radiopharmaceutiques décrit et justifie les étapes de fabrication de la substance active et du médicament final, ainsi que la partie (I ou II) des BPF qui s'applique aux étapes de traitement/fabrication concernées.
5. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques exige de se conformer aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations.
6. Les médicaments radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale satisfont aux exigences de stérilité applicables aux médicaments parentéraux et, lorsqu'il y a lieu, aux conditions de travail aseptiques fixées pour la fabrication des médicaments stériles, exposées dans la ligne directrice 1 (LD.1) de la partie 1 du présent guide.
7. Les spécifications et les procédures relatives aux essais de contrôle de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques les plus couramment utilisés sont précisées dans la Pharmacopée européenne ou dans l'autorisation de mise sur le marché.

Essais cliniques

8. Les médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux destinés à des recherches biomédicales doivent être, en outre, conformes aux principes énoncés dans la ligne directrice 13 (LD.13) de la partie I du présent guide.

ASSURANCE QUALITE

9. Il est plus particulièrement important de s'assurer de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques lors de leur fabrication en raison de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et, dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles.
10. À l'instar de tous les produits pharmaceutiques, ces médicaments doivent être correctement protégés contre les risques de contamination (croisée ou non). Il faut toutefois protéger également l'environnement et les opérateurs des radiations. Ceci implique qu'il est très important de disposer d'un système d'assurance qualité efficace.
11. Il est important que les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération.

12. Les principes de qualification et de validation s'appliquent à la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques. Par ailleurs, le recours à une démarche de gestion des risques doit servir à déterminer l'étendue de qualification/validation, en privilégiant une combinaison du Guide des bonnes pratiques de fabrication et des exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

PERSONNEL

13. Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments. Il incombe au pharmacien responsable d'assumer l'entière responsabilité de la libération des produits.
14. L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits.
15. Lorsque les installations de production sont partagées avec des instituts de recherche, le personnel de recherche doit avoir reçu une formation appropriée sur les BPF ; de plus, l'assurance qualité doit évaluer et approuver les activités de recherche afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun danger pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques.

LOCAUX ET MATERIEL

Dispositions générales

16. Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux médicaments radiopharmaceutiques.
17. Il convient d'établir et de mettre en œuvre des mesures destinées à prévenir les risques de contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, etc. Des équipements fermés ou totalement isolés sont utilisés lorsque cela est nécessaire. Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts, des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination. L'évaluation des risques doit démontrer que le niveau de propreté de l'environnement proposé convient au type de produit en cours de fabrication.
18. L'accès aux zones de fabrication se fait par un vestiaire réservé au personnel autorisé.
19. Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulière et microbiologique, conformément aux exigences établies lors de la qualification de performance.
20. La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés. Ces activités sont menées par du personnel compétent et les enregistrements doivent être tenus à jour.
21. La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces, et des précautions doivent être prises.

22. Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l'absorber, ni libérer d'impuretés susceptibles d'altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique.
23. Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs. Par ailleurs, il conviendra de prendre des mesures adaptées pour protéger les zones d'atmosphère contrôlée contre toute contamination microbienne ou particulaire.
24. Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression.

Production stérile

25. Les médicaments radiopharmaceutiques stériles peuvent être répartis en deux catégories : ceux qui sont fabriqués aseptiquement et ceux qui font l'objet d'une stérilisation terminale. Un niveau de propreté de l'environnement adapté au type d'opération à réaliser est maintenu dans les locaux. S'agissant de la fabrication de produits stériles, les exigences de propreté sont conformes à celles décrites dans la LD.1 de la partie I du présent guide dans la zone de travail où les produits ou les conteneurs peuvent être exposés à l'environnement.
26. Pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, une évaluation des risques peut être effectuée afin de déterminer les différentiels de pression appropriés, le sens de l'écoulement de l'air, et la qualité de l'air.
27. En cas d'utilisation de systèmes fermés et automatisés pour la synthèse chimique, la purification et la répartition aseptique en enceintes blindées (ou « Hot cell»), un environnement de classe C est approprié. Une fois fermées, les enceintes blindées doivent atteindre un haut niveau de propreté de l'air, par filtration de l'air entrant. Les activités aseptiques doivent être réalisées dans une zone de classe A.
28. Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés et les flacons connectés de façon étanche pour recevoir les fluides provenant de l'enceinte de synthèse, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

DOCUMENTATION

29. L'ensemble des documents relatifs à la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont rédigés, examinés, approuvés et diffusés suivant des procédures écrites.
30. Il convient d'établir par écrit les spécifications des matières premières, de l'étiquetage et des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires essentiels, et du médicament radiopharmaceutique fini. Il convient également de prévoir des spécifications pour tout autre élément important intervenant dans le processus de fabrication, comme les auxiliaires de traitement, les joints et les kits de filtration stérile, qui peuvent avoir une incidence sur la qualité.
31. Des critères d'acceptation sont établis pour les médicaments radiopharmaceutiques, incluant les critères de libération et les spécifications de stabilité (par exemple, l'identification isotopique, l'activité volumique, la pureté et l'activité spécifique).
32. Les registres tenus pour l'utilisation du matériel important, pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien doivent faire figurer le nom et le numéro de

lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations.

33. Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans, sauf si un délai de conservation autre est prévu dans la réglementation nationale.

PRODUCTION

34. Il faut éviter de fabriquer simultanément différents produits radioactifs à un même poste (par exemple dans une même enceinte blindée ou sous un même flux d'air laminaire) afin de minimiser le risque de contamination croisée radioactive ou de substitution.
35. Une attention particulière doit être apportée aux validations, notamment à la validation des systèmes informatisés. La production des lots de validation doit être effectuée avant l'introduction des nouvelles procédures de fabrication. La validation des systèmes informatisés doit être effectuée conformément aux principes énoncés dans la ligne directrice 11 (LD.11) de la partie I du présent guide.
36. Les paramètres critiques doivent normalement être identifiés avant ou pendant la validation et les limites de reproductibilité du processus doivent être établies.
37. Les tests d'intégrité des filtres à membranes sont effectués pour les produits remplis aseptiquement en tenant compte des exigences de radioprotection et de maintien de la stérilité du filtre.
38. En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant la fabrication. Les flacons vides et pré-bouchés peuvent être pré-étiquetés en n'apposant qu'une partie des informations, avant filtration et remplissage. Cette procédure ne doit avoir aucune incidence sur la stérilité ou ne doit pas empêcher le contrôle visuel des flacons remplis.

CONTROLE DE LA QUALITE

39. Certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être distribués et utilisés après évaluation du dossier de lot, même si les contrôles microbiologiques et chimiques ne sont pas encore tous réalisés. La libération des produits radiopharmaceutiques peut être effectuée en deux étapes ou plus, avant et après la réalisation de tous les contrôles analytiques requis :
 - a) Evaluation par une personne désignée des dossiers de lot qui doivent comprendre les conditions de production et les données de contrôles analytiques, avant expédition vers les services hospitaliers.
 - b) Evaluation des données analytiques finales, en s'assurant que tous les écarts par rapport aux procédures normales sont documentés, justifiés et approuvés, avant certification écrite par le Pharmacien Responsable et utilisation du produit. Quand les résultats des contrôles ne sont pas disponibles avant l'utilisation du produit, le Pharmacien responsable doit certifier la conformité du lot de manière conditionnelle avant son utilisation et doit également le certifier après obtention de tous les résultats des contrôles.
40. La plupart des médicaments radiopharmaceutiques est destinée à être utilisée dans un délai court et la durée de validité au regard de la stabilité radioactive doit être clairement indiquée.
41. Les médicaments radiopharmaceutiques contenant des radionucléides dont la demi-vie est longue doivent faire l'objet de tests visant à démontrer qu'ils satisfont à tous les critères d'acceptation applicables avant d'être libérés et certifiés par le pharmacien responsable.
42. Avant la réalisation des tests, il est possible de stocker des échantillons afin de permettre une décroissance suffisante de la radioactivité. Tous les tests, y compris le test de stérilité, doivent être effectués dès que possible.

43. Il convient d'établir une procédure écrite détaillant l'évaluation des données analytiques et des données de production qui doivent être examinées avant l'expédition du lot.
44. Les produits qui ne répondent pas aux critères d'acceptation doivent être rejetés. Si le produit est retraité, il convient de suivre des procédures préétablies et le produit fini doit être conforme aux critères d'acceptation avant libération. Les produits finis retournés ne peuvent être retraités et doivent être stockés comme des déchets radioactifs.
45. Une procédure doit aussi décrire les mesures à prendre par le Pharmacien responsable si des résultats de contrôle non conformes (hors spécifications) sont obtenus après expédition et avant l'expiration du produit. De tels incidents doivent faire l'objet d'investigations et d'actions correctives appropriées et suivies. Des mesures doivent être prises afin d'éviter la répétition des incidents. Cette activité doit faire l'objet de compte-rendus.
46. Les informations sont transmises, si nécessaire, à la personne responsable du service hospitalier. Dans ce but, un système de traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques doit être mis en place.
47. Un système permettant de vérifier la qualité des matières premières doit être mis en place. L'agrément d'un fournisseur doit comprendre une évaluation qui garantisse que la matière première respecte rigoureusement ses spécifications de qualité. Les matières premières, les articles de conditionnement et les auxiliaires de fabrication indispensables sont achetés auprès de fournisseurs approuvés.

ÉCHANTILLONS DE REFERENCE ET DE RESERVE

48. Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du médicament fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.
49. Des échantillons des matières premières, autres que les gaz, les solvants ou l'eau utilisée dans le processus de fabrication, doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée peut être écourtée si la période de stabilité du matériau indiquée dans les spécifications correspondantes est plus courte.
50. D'autres conditions peuvent être définies avec l'accord de l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et des produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage peut éventuellement poser des problèmes particuliers.

DISTRIBUTION

51. La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable pour les produits radiopharmaceutiques, à condition que le produit ne soit pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée.

GLOSSAIRE

- PREPARATION

Manipulation et marquage radioactif de trousse avec un radionucléide élué de générateurs ou avec des précurseurs radioactifs, dans un hôpital. Les trousse, générateurs et précurseurs doivent avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché ou délivrée par l'Afssaps.

- FABRICATION

Production, contrôle de la qualité, libération et livraison de médicaments

radiopharmaceutiques fabriqués à partir de la substance active et des matières premières.

- ENCEINTES BLINDEES (« Hot-Cells »)

Postes de travail blindés destinés à la fabrication et la manipulation de matières radioactives. Les enceintes blindées ne sont pas obligatoirement conçues comme des isolateurs.

- PERSONNE QUALIFIEE

Comme indiqué dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE. Les responsabilités de la personne qualifiée sont détaillées dans la ligne directrice 16 (LD.16) de la partie I du présent guide.

LD.4 et LD 5 (Sans objet)

ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

PRINCIPE

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/83/CE (ci-dessous nommés « gaz médicaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette annexe traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicaux.

La limite entre la fabrication de la substance active et celle du médicament doit être clairement établie dans chaque dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Normalement, les étapes de production et de purification du gaz appartiennent au domaine de la fabrication de la substance active. Les gaz entrent dans le champ pharmaceutique à partir du premier stockage de gaz destiné à un usage pharmaceutique.

La fabrication des gaz substances actives doit être effectuée conformément aux exigences de la partie II de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

La fabrication des gaz médicaux doit être effectuée conformément aux exigences de la partie I de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

Dans les cas exceptionnels de procédés en continu pour lesquels aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication du gaz substance active et celle du gaz médical, l'ensemble du procédé (depuis les matières premières de la substance active jusqu'au médicament produit fini) doit être considéré comme appartenant au domaine pharmaceutique. Ceci doit alors être clairement indiqué dans le dossier d'AMM.

L'annexe ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicaux dans les établissements de santé, sauf si les opérations effectuées sont assimilées à des opérations de préparation ou de fabrication industrielles. Toutefois, certaines parties pertinentes de cette annexe peuvent servir de règles de base pour ces activités.

FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES

Les gaz substances actives peuvent être préparés par synthèse chimique ou être obtenus à partir de sources naturelles puis être si nécessaire soumis à des étapes de purification (comme c'est le cas, par exemple, dans les unités de séparation de l'air).

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II des exigences générales. Toutefois :
 - (a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (partie II chapitre 7) ne s'appliquent pas à la production de gaz substances actives par séparation de l'air (le fabricant doit néanmoins s'assurer que la qualité de l'air ambiant convient au procédé établi et que ses évolutions n'affectent pas la qualité du gaz substance active).
 - (b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (partie II point 11.5) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (partie II point 11.6) ne s'appliquent pas si les études initiales de stabilité ont été remplacées par des données bibliographiques (voir Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ; et

- (c) les exigences relatives aux échantillons de référence et échantillons modèles (partie II point 11.7) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.
2. Lors de la production de gaz substances actives par un procédé en continu (séparation de l'air par exemple), les critères de qualité doivent faire l'objet d'une surveillance en continu. Les résultats de cette surveillance doivent être conservés de manière à permettre le suivi de leur évolution dans le temps.
 3. En outre :
 - (a) les transferts et livraisons de gaz substances actives en vrac doivent être effectués conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 19 à 21 de cette annexe) ;
 - (b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 22 à 37 de cette annexe), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II de ce guide.

FABRICATION DES GAZ MÉDICAUX

La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. La contamination du produit par l'environnement est donc minimale. Des risques de contamination (ou de contamination croisée par d'autres gaz) existent cependant en raison, notamment, de la réutilisation des récipients.

4. Les exigences applicables aux bouteilles s'appliquent de la même manière aux cadres de bouteilles (à l'exception du stockage et du transport sous abri).

Personnel

5. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicaux doivent recevoir une formation appropriée aux BPF traitant spécifiquement de ce type de produits. Ils doivent être conscients des aspects critiques importants et des dangers potentiels que présentent ces produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.
6. Le personnel des sous-traitants prestataires dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicaux (comme le personnel en charge de la maintenance des bouteilles ou robinets) doit être formé de façon appropriée.

Locaux et matériel

Locaux

7. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicaux, et il ne doit y avoir aucun échange de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Des bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles de gaz non médicaux peuvent cependant être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans les mêmes zones si les gaz concernés répondent aux mêmes spécifications que les gaz médicaux et si les opérations de fabrication sont effectuées conformément aux BPF.

8. Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, contrôle et stockage se déroulent sans risque de confusion. Les locaux doivent être organisés afin de :

- (a) disposer de zones distinctes et délimitées pour les différents gaz ;
- (b) séparer et identifier de façon claire les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles se trouvant à différents stades du processus (exemples : « en attente de vérification », « en attente de remplissage », « quarantaine », « certifié », « refusé », « livraisons préparées »).

Les méthodes utilisées pour matérialiser ces degrés de séparation dépendent de la nature, de l'étendue et de la complexité de l'ensemble des opérations. Des marquages au sol, cloisons, barrières, panneaux, étiquettes ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

9. Les bouteilles / réservoirs patients vides triés ou de retour de maintenance, ainsi que les bouteilles / réservoirs patients remplis, doivent être stockés sous abri, protégés des intempéries. Les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles remplis doivent être stockés de manière à pouvoir être livrés dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils seront utilisés.
10. Des conditions particulières de conservation doivent être assurées conformément à l'AMM le requièrent (par exemple : mélanges de gaz pour lesquels un démixage survient en cas de gel).

Matériel

11. Les équipements doivent être conçus de manière à avoir l'assurance que le bon gaz est introduit dans le bon récipient. Il ne doit normalement pas y avoir de raccordement entre canalisations transportant des gaz différents. Si de telles connexions sont nécessaires (par exemple dans le cas d'équipements de remplissage de mélanges de gaz), la qualification doit apporter l'assurance qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée entre les différents gaz.

En outre, les rampes de remplissage doivent être munies de raccords spécifiques, qui peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales. L'utilisation sur le même site de remplissage de raccords correspondant à des normes différentes doit faire l'objet d'une attention particulière, de même que l'utilisation d'adaptateurs nécessaires dans certaines situations pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.

12. Les réservoirs cryogéniques fixes et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité définie de ce gaz. Cependant, les gaz médicaux peuvent être stockés ou transportés dans les mêmes réservoirs cryogéniques fixes, récipients de stockage intermédiaire ou citernes mobiles que les mêmes gaz destinés à d'autres applications à condition que la qualité de ces derniers soit au moins égale à celle des gaz médicaux et que les BPF soient appliquées. Dans de tels cas, une gestion des risques qualité doit être mise en place et documentée.
13. Une même installation alimentant des rampes de remplissage de gaz médical et de gaz non médical ne peut être acceptable que s'il existe une méthode validée prévenant tout reflux de la ligne de gaz non médical vers la ligne de gaz médical.

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicaux. Dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes.
15. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge) ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicaux. Des procédures doivent notamment décrire les mesures à prendre après toute intervention de réparation ou d'entretien ayant impliqué la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il doit être démontré préalablement à la remise en service de la ligne que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible d'affecter la qualité du produit fini. Les enregistrements doivent être conservés.
16. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne mobile est remise en service pour le transport de gaz médicaux (après transport de gaz non médicinal dans les conditions mentionnées au point 12, ou après une opération d'entretien) doivent être décrites dans une procédure. Des contrôles analytiques doivent être effectués.

Documentation

17. Les données figurant dans les dossiers de lot doivent permettre d'assurer la traçabilité des étapes importantes des opérations de remplissage de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes :
 - (a) nom du produit ;
 - (b) numéro de lot ;
 - (c) date et heure de l'opération de remplissage ;
 - (d) identification de la (des) personne(s) en charge des étapes importantes (exemple : vide de ligne, réception, préparation avant remplissage, remplissage, etc.) ;
 - (e) référence(s) du (des) lots des gaz utilisé(s), tel(s) que mentionné(s) au point 22, et statut de ces gaz ;
 - (f) équipement utilisé (par exemple : rampe de remplissage) ;
 - (g) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles avant remplissage, numéros individuels d'identification et capacité en eau de ces récipients ;
 - (h) opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;
 - (i) paramètres clefs nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standards ;
 - (j) résultats des contrôles appropriés permettant de s'assurer que les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles ont été remplis ;
 - (k) un exemplaire d'étiquette de lot ;
 - (l) spécifications du produit fini et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;

- (m) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles refusés, numéros individuels d'identification de ces récipients et motifs des refus ;
 - (n) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
 - (o) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.
- 18.** Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter un réservoir fixe d'établissement de santé doivent être conservés. Ces enregistrements doivent, selon les cas, inclure les éléments suivants :
- (a) nom du produit ;
 - (b) numéro de lot ;
 - (c) identification du réservoir cryogénique fixe (ou de la citerne mobile) contenant le lot de gaz à l'étape de sa certification ;
 - (d) date et heure de l'opération de remplissage ;
 - (e) identification de la (des) personne(s) en charge du remplissage de ce réservoir cryogénique fixe (ou citerne mobile) ;
 - (f) référence de la citerne mobile (ou du réservoir cryogénique fixe) d'approvisionnement, référence du gaz ainsi livré si applicable ;
 - (g) tout détail pertinent concernant l'opération de remplissage ;
 - (h) spécifications du produit et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;
 - (i) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
 - (j) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.

Production

Transferts et livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés

- 19.** Depuis le premier réservoir de stockage, les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés selon des procédures validées rédigées afin d'éviter toute possibilité de contamination. Les lignes de transfert doivent être équipées de clapets anti-retour ou de tout autre système alternatif approprié. Les flexibles de connexion, tuyaux de raccordement et raccords doivent être balayés par le gaz concerné avant utilisation.
- 20.** Les tuyaux de transfert utilisés pour le remplissage des réservoirs cryogéniques fixes et des citernes mobiles doivent être munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement de réservoirs cryogéniques fixes et de citernes mobiles non dédiés au même gaz doit être contrôlée de façon adéquate.
- 21.** Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.

Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.

Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles

- 22.** Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.
- 23.** Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.
- 24.** Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle positive avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.
- 25.** Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.
- 26.** Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.
- 27.** Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :
 - quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
 - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
 - chaque fois que le robinet est remplacé.Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.
- 28.** Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.
- 29.** Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

- 30.** Les vérifications avant remplissage doivent comporter :
- (a) dans le cas des bouteilles, la vérification, selon une procédure définie, qu'il subsiste une pression résiduelle positive dans chacune d'entre elles ;
 - si la bouteille est munie d'un robinet à pression résiduelle mais s'il ne semble pas subsister de pression résiduelle positive, le bon fonctionnement du robinet doit être contrôlé, et, s'il s'avère qu'il est déficient, la bouteille doit être envoyée en maintenance ;
 - si la bouteille n'est pas munie d'un robinet à pression résiduelle, et s'il ne subsiste pas de pression résiduelle positive, la bouteille doit être écartée pour être soumise à des mesures supplémentaires afin de s'assurer qu'elle n'est pas contaminée par de l'eau ou d'autres contaminants ; celles-ci peuvent consister en un examen visuel interne suivi par un nettoyage selon une méthode validée ;
 - (b) la vérification que toutes les étiquettes de lot précédentes ont été retirées ;
 - (c) la vérification que toute étiquette produit abimée a été retirée et remplacée ;
 - (d) un examen visuel externe de chaque bouteille, réservoir cryogénique mobile et robinet afin de repérer déformations, brûlures à l'arc, débris ou autres dommages, ainsi que la présence d'huile ou de graisse ; un nettoyage doit si nécessaire être effectué ;
 - (e) la vérification du raccord de sortie du robinet de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile pour s'assurer qu'il correspond bien au gaz concerné ;
 - (f) la vérification de la prochaine date de contrôle du robinet (cas de robinets devant faire l'objet de contrôles périodiques) ;
 - (g) la vérification que tout contrôle des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles requis par la réglementation nationale ou internationale (exemple : épreuve hydraulique des bouteilles) a bien été effectué et est toujours valide ; et
 - (h) la vérification que chaque bouteille est peinte de la couleur décrite dans l'AMM (codes couleur des normes nationales / internationales en vigueur).
- 31.** Un lot doit être défini pour les opérations de remplissage.
- 32.** Les bouteilles retournées en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparées avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. Ces procédures, qui doivent comprendre des opérations de tirage au vide et / ou de purge, doivent être validées.

Note : Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar à 15°C (et valeurs équivalentes pour les autres pressions de remplissage).

- 33.** Les réservoirs cryogéniques mobiles retournés en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparés avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. En particulier, les réservoirs cryogéniques mobiles sans pression résiduelle doivent être préparés selon une méthode validée.
- 34.** Il importe de procéder à des vérifications appropriées pour garantir que chaque bouteille / réservoir cryogénique mobile a été correctement rempli.

35. Chaque bouteille remplie doit faire l'objet de contrôles de fuite par une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité (voir point 36). La méthode utilisée ne doit pas induire de risque de contamination au niveau du port de sortie du robinet, et le test doit être effectué, le cas échéant, après prélèvement pour contrôle de la qualité.
36. Après remplissage, les robinets des bouteilles doivent être munis de protections contre les contaminations. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles doivent être munis de systèmes de garantie d'inviolabilité.
37. Chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile doit être étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte.
38. Dans le cas de gaz médicaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant remplissage ou directement dans les bouteilles), le procédé de mélange doit être validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

Contrôle de la qualité

39. Chaque lot de gaz médical (bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles, réservoirs fixes d'établissement de santé) doit être analysé selon les exigences du dossier d'AMM et être certifié.
40. Sauf dispositions différentes requises par l'AMM, le plan d'échantillonnage et les analyses à effectuer doivent, dans le cas des bouteilles, se conformer aux exigences qui suivent.
 - (a) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille doit être analysé (identité et dosage), par cycle de remplissage i.e. chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe.
 - (b) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille par cycle de remplissage continu doit être analysé (identité et dosage). A titre d'exemple, un cycle de remplissage continu peut correspondre à la production d'une équipe utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac pendant une période donnée.
 - (c) Dans le cas d'un gaz médical produit par mélange dans les bouteilles de deux gaz ou plus sur la même rampe, chaque composant doit être analysé (identité et dosage) dans chacune des bouteilles. En ce qui concerne les excipients éventuels, le contrôle de l'identité peut être réalisé sur une bouteille par cycle de remplissage sur rampe multi-bouteilles (ou par cycle de remplissage continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de remplissage automatisé et validé est mis en œuvre.
 - (d) Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples si le mélange de gaz est analysé en ligne en continu avant remplissage.

Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

Le contrôle de la teneur en eau doit être effectué sauf justification.

D'autres procédures d'échantillonnage et d'analyse procurant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent peuvent être justifiées.

41. Sauf si des dispositions différentes sont requises par l'AMM, les contrôles produits finis des réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Il ne peut être réalisé d'analyses par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir ont été maintenus.
42. Il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs fixes d'établissements de santé ou réservoirs patients), qui sont reemplis sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.
43. Sauf indication contraire, l'échantillothèque (échantillons de référence et échantillons modèles) n'est pas requise.
44. La mise en place de programmes de suivi des stabilités n'est pas requise dans les cas où les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (voir la « Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00 »).

Transport des gaz conditionnés

45. Les bouteilles remplies et les réservoirs patients doivent être protégés pendant leur transport de telle manière, notamment, qu'ils soient livrés aux clients dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils doivent être utilisés.

GLOSSAIRE

Bouteille

Réceptacle généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

Cadre de bouteilles

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

Citerne mobile

Réceptacle isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

Clapet anti-retour

Clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

Epreuve hydraulique

Contrôle effectué conformément aux réglementations nationales ou internationales afin de s'assurer que les récipients sous pression peuvent résister à des pressions allant jusqu'à celle de calcul de l'épaisseur minimale de leurs parois.

Gaz

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bars à + 50°C.

Gaz comprimé

Gaz qui, lors qu'il est conditionné sous pression pour le transport, est entièrement gazeux à toutes les températures au dessus de -50°C.

Gaz cryogénique

Gaz qui se liquéfie à 1,013 bar à des températures inférieures à -150°C.

Gaz liquéfié

Gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une température au dessus de -50°C.

Gaz médicinal

Tout gaz ou mélange de gaz répondant à la définition du médicament selon la directive 2001/83/CE.

Gaz substance active

Tout gaz destiné à être une substance active pour un médicament.

Impureté résiduelle théorique maximale

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le processus de prétraitement avant remplissage. Le calcul de l'impureté résiduelle théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et suppose que les gaz se comportent comme des gaz parfaits.

Mettre à l'air

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, en ouvrant le récipient / système à l'atmosphère.

Purger

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système par pressurisation avec le gaz concerné puis mise à l'air à 1,013 bar.

Rampe de remplissage

Equipement ou appareillage conçu pour permettre de vider et remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

Réceptient

Un réceptient est un réservoir cryogénique (réservoir fixe, citerne mobile ou tout autre type de réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre conditionnement en contact direct avec le gaz.

Réservoir cryogénique fixe

Réceptient fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

Réservoir cryogénique mobile

Réceptient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

Réservoir patient

Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

Robinet

Dispositif permettant d'ouvrir ou fermer des réceptients.

Robinet à pression résiduelle positive

Robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

Séparation de l'air

Séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux par distillation fractionnée à températures cryogéniques.

Tirer au vide

Retirer le gaz résiduel d'un réceptient / système en abaissant la pression à une valeur inférieure à 1,013 bar par un système de mise sous vide.

Note : Les dispositions relatives aux réservoirs cryogéniques fixes situés dans des lieux dépendant d'établissements de santé s'appliquent également à ceux qui sont situés dans des lieux dépendant de structures dispensatrices d'oxygène à domicile.

ANNEXE 7 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

PRINCIPE

Compte tenu de leur nature souvent complexe et variable, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance particulière dans la fabrication des médicaments à base de plantes.

La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plantes⁴⁰ peut être une plante médicinale, une substance végétale⁴¹ ou une préparation à base de plantes¹. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/ préparation à base de plantes. Des informations détaillées sur la production agricole peuvent être nécessaires afin d'assurer une qualité reproductible de la substance végétale. La sélection des graines, la culture et les conditions de récolte sont des aspects importants de la qualité de la substance végétale et peuvent in fine avoir une influence sur la qualité du produit fini. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte sont fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) : « Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale » (appelée par son acronyme anglais GACP au sein de ce présent document).

Cette annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales, ou préparations à base de plantes.

⁴⁰ Dans toute l'annexe et sauf précision contraire, les termes « médicaments / préparations à base de plantes » incluent les médicaments traditionnels et les préparations à base de plantes.

⁴¹ Les termes « substance végétale » et « préparation à base de plantes », tels qu'ils sont définis dans la Directive 2004/24/CE sont considérés comme respectivement équivalents aux termes « drogue végétale » (monographie 1433) et « préparation à base de drogues végétales » (monographie 1434) de la Pharmacopée Européenne

Tableau illustrant l'application des Bonnes Pratiques à la fabrication des médicaments à base de plantes⁴².

Activité	GACP ⁴³	Partie II du Guide BPF [†]	Partie I du Guide BPF [†]
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens ; collecte d'exsudats.			
Coupe et séchage des plantes, algues, champignons, lichens et exsudats. *			
Expression des plantes et distillation. **			
Division, traitement des exsudats, extraction des plantes, fractionnement, purification, concentration ou fermentation des substances végétales.			
Opérations ultérieures destinées à la mise en forme galénique (dont le conditionnement en tant que médicament).			

[†]Note explicative.

La classification BPF du matériel végétal dépend de l'utilisation qui en est faite par le titulaire de l'autorisation de fabrication. Il peut ainsi être classé comme une substance active, un produit intermédiaire ou un produit fini. Il est de la responsabilité du fabricant du médicament de s'assurer que la classification BPF appropriée est appliquée.

* Les fabricants doivent s'assurer que ces opérations sont effectuées conformément aux enregistrements et autorisations de mise sur le marché. Pour les étapes initiales ayant lieu en extérieur, et selon ce qui est justifié par l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché, les GACP sont applicables. Les BPF s'appliquent aux étapes ultérieures de coupe et de séchage.

** Dans le cas où il est nécessaire – d'un point de vue du maintien de la qualité du produit dans les limites des spécifications approuvées – que les opérations d'expression des plantes et de distillation fassent partie intégrante de la récolte, il est acceptable qu'elles soient effectuées en extérieur, à condition que la culture soit conforme aux GACP. Cette possibilité doit cependant être considérée comme exceptionnelle, et donc justifiée dans les dossiers d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne les opérations effectuées en extérieur, il convient de s'assurer d'une documentation, d'un contrôle et d'une validation appropriés, selon les principes des BPF. Les autorités réglementaires peuvent effectuer des inspections BPF de ces activités afin d'en évaluer la conformité.

⁴² Ce tableau développe en détail la section végétale du Tableau I dans la partie II du guide BPF.

⁴³ Tel que publié par l'Agence européenne du médicament EMA

LOCAUX ET MATERIEL

Zones de stockage

1. Les substances végétales doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit disposer d'un équipement de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux – spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour empêcher :
 - la prolifération de ces animaux et des micro-organismes introduits avec la substance végétale ;
 - la fermentation ou la croissance des moisissures ;
 - les contaminations croisées.

Différentes zones fermées doivent être utilisées pour les substances végétales en quarantaine et pour celles qui sont déjà acceptées.

2. La zone de stockage doit être bien ventilée et les contenants doivent être disposés de manière à permettre à l'air de circuler librement.
3. Une attention particulière doit être accordée à la propreté et à l'entretien des zones de stockage, notamment lorsque de la poussière est générée.
4. Le stockage des substances végétales et des préparations à base de plantes peut nécessiter des conditions spéciales d'humidité, de température ou de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et surveillées.

Zone de production

5. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières – telles, par exemple, une extraction d'air, des locaux dédiés, etc. – doivent être mises en œuvre durant les opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange ou d'autres opérations sur les substances végétales et les préparations à base de plantes qui seraient susceptibles de générer des poussières.

Matériel

6. Les équipements, les matériels filtrants, etc. utilisés au cours du procédé de fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction afin d'empêcher toute libération ou absorption indésirable de substance susceptible d'avoir un impact sur le produit.

DOCUMENTATION

Spécifications pour les matières premières

7. Les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché ou aux enregistrements. Une documentation complète sur les audits des fournisseurs de matières premières d'origine végétale, effectués par ou au nom du fabricant de médicaments à base de plantes, doit être disponible. Ces informations relatives à la substance active sont en effet fondamentales à la qualité de la matière première. Le fabricant doit s'assurer que les fournisseurs de la substance/ préparation à base de plantes sont en conformité avec les GACP.

8. Pour répondre aux exigences relatives aux spécifications décrites dans le chapitre 4 du guide des BPF, la documentation pour les substances végétales / préparations à base de plantes doit comporter :

- le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots (genre, espèce, sous-espèce/ variété et auteur, e.g. Linné), ainsi que d'autres informations importantes si nécessaire telles le nom du cultivar et le chémotype ;
- les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine, et le cas échéant, culture, période et procédures de récolte/ cueillette, pesticides éventuels utilisés, contamination radioactive possible, etc.) ;
- la partie(s) utilisée (s) de la plante ;
- le système de séchage utilisé le cas échéant ;
- la description de la substance végétale et de ses caractéristiques macro et microscopiques ;
- les tests d'identification appropriés portant, s'il y a lieu, sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou les traceurs. De plus, des tests discriminants spécifiques sont requis pour les substances végétales susceptibles d'être altérées/ substituées. Un spécimen authentique de référence doit être disponible à des fins d'identification ;
- la teneur en eau des substances végétales, déterminée conformément à la Pharmacopée européenne ;
- le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue, ou, s'il y a lieu, des traceurs ainsi que les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par des pesticides et les limites admises (conformément aux méthodes de la Pharmacopée européenne, ou en leur absence, à une méthode validée appropriée, sauf justification contraire) ;
- les contrôles pour détecter les éventuelles contaminations fongiques et/ ou microbiennes, y compris les aflatoxines, et autres mycotoxines, les infestations parasitaires et limites admises, selon ce qui est approprié;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques, ainsi que les contaminants et produits de falsification éventuels, le cas échéant ;
- les essais de recherche de matières étrangères, le cas échéant ;
- et tout autre essai supplémentaire exigé par la monographie générale sur les substances végétales de la Pharmacopée européenne, ou, le cas échéant, la monographie spécifique à la substance végétale.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique et/ ou microbienne ou toute autre infestation doit être documenté. Les spécifications et procédures doivent être disponibles et inclure des données sur le traitement, les contrôles et les limites de résidus.

Instructions relatives au traitement

9. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part décrire les différentes opérations effectuées sur la substance végétale – comme, par exemple, le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage – et, d'autre part indiquer le temps et les températures de la phase de séchage ainsi que les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments et des particules.

10. En particulier, des instructions et des enregistrements doivent permettre de s'assurer que chaque contenant de substances végétales est soigneusement examiné afin de détecter toute altération/ substitution ou présence de matière étrangère – telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties ou excréments d'animaux, des pierres, du sable, etc. – de rouille et de signes de décomposition.
11. Les instructions relatives au traitement doivent aussi décrire le tamisage de sécurité – ou tout autre méthode utilisée pour éliminer les matières étrangères – et les procédures adéquates mises en œuvre pour le nettoyage/ la sélection des plantes ou matières végétales brutes préalablement au stockage de la substance végétale approuvée ou à la fabrication.
12. En ce qui concerne la fabrication d'une préparation à base de plantes, les instructions doivent comporter des indications relatives au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des méthodes utilisées.

CONTROLE DE LA QUALITE

Echantillonnage

13. Etant donné que les plantes médicinales/ substances végétales sont par nature hétérogènes, leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant l'expertise nécessaire. Chaque lot doit être identifié par la documentation qui s'y rapporte.
14. Un échantillon de référence de la plante ou de la matière végétale brute est nécessaire, notamment dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ou bien dans une autre Pharmacopée d'un Etat membre. Les échantillons de la plante ou de la matière végétale brute non pulvérisée sont requis dans le cas où des poudres soient mises en œuvres.
15. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent avoir une expertise et une expérience spécifiques au regard des substances végétales, des préparations à base de plantes et / ou des médicaments à base de plantes afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et de déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations, l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.
16. L'identité et la qualité des substances végétales, des préparations à base de plantes et des médicaments à base de plantes doivent être contrôlées en conformité avec les orientations européennes actuelles pertinentes relatives à la qualité et aux spécifications des médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes, et le cas échéant, avec les monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne.

LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

PRINCIPE

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Note : l'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 11 à 14) du guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cette ligne directrice donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.

PERSONNEL

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :
 - les plans d'échantillonnage,
 - les procédures écrites d'échantillonnage,
 - les techniques et le matériel de prélèvement,
 - les risques de contamination croisée,
 - les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles,
 - l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
 - l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

MATIÈRES PREMIÈRES

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.
3. Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :
 - la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique,
 - le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières,
 - les conditions de production et de contrôle des matières premières,
 - la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit,
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
 - des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.
4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.
-

LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES

PRINCIPE

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour éviter tout type de contamination.

LOCAUX ET MATÉRIEL

1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré.
2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus s'accumulent et contribuent à la prolifération microbienne.
3. L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau choisi pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

PRODUCTION

4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.
5. La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.
6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.
7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air.
8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions etc..., au cours du remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de remplissage, après chaque interruption et à la fin du processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité.
9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.

LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE

PRINCIPE

La fabrication de médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse requiert des dispositions particulières eu égard à la nature même de cette forme pharmaceutique. Elle doit se dérouler dans des conditions garantissant un degré de contamination microbienne et particulaire faible. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le cas des suspensions, l'homogénéité du produit est également importante.

GÉNÉRALITÉS

1. Deux méthodes générales de fabrication et de remplissage sont actuellement utilisées :
 - a. le système à deux étapes (remplissage sous pression). Le principe actif est en suspension dans un propulseur à point d'ébullition élevé, la dose est introduite dans le récipient, la valve est sertie et le propulseur à point d'ébullition moins élevé est injecté par le tuyau de la valve afin d'obtenir le produit fini. La suspension du principe actif dans le propulseur est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation ;
 - b. le système à une étape (remplissage à froid). Le principe actif est mis en suspension dans un mélange de propulseurs et maintenu soit sous haute pression et à basse température, soit sous haute pression ou à basse température. La suspension est introduite directement dans le récipient en une seule opération.

LOCAUX ET MATÉRIEL

2. La fabrication et le remplissage doivent être effectués, dans la mesure du possible, en système fermé.
3. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré et doit au minimum être conforme aux exigences de la classe d'air D ; son accès doit se faire par des sas.

PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

4. Les valves doseuses pour préparations pressurisées en aérosol sont des articles dont la fabrication est plus complexe que celle de la plupart des autres accessoires pharmaceutiques. Les spécifications, l'échantillonnage et les essais doivent être adaptés à cette situation. L'audit du système d'assurance de la qualité chez le fabricant de valves revêt une importance particulière.
5. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquides ou gazeux) doivent être filtrés en vue de retenir des particules dont la taille est supérieure à 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant le remplissage.
6. Les récipients et les valves doivent être nettoyés selon une procédure validée conforme à la destination du produit pour garantir l'absence de contaminants, qu'ils soient d'origine microbiologique ou qu'il s'agisse d'auxiliaires de fabrication (par exemple des lubrifiants). Après le nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions doivent être prises en vue de ne pas introduire de contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients arrivant au niveau de la chaîne de remplissage doivent soit être propres, soit être nettoyés juste avant le remplissage.
7. Des précautions doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage pendant tout le processus.

8. Dans le cas d'une fabrication en deux étapes, il est indispensable de faire en sorte que les deux remplissages soient de poids correct en vue d'obtenir la composition désirée. Dans ce but, le contrôle systématique du poids à chaque étape est souvent souhaitable.
 9. Après le remplissage, des contrôles doivent permettre de garantir l'absence de fuite. Tout contrôle de fuite doit être effectué de façon à éviter le développement de contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.
-

ANNEXE 11 : SYSTÈMES INFORMATISÉS

PRINCIPE

Cette annexe s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités.

L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus.

GENERALITES

1. Gestion du risque

La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé.

2. Personnel

Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.

3. Fournisseurs et prestataires de services

- 3.1.** Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire.
- 3.2.** La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.
- 3.3.** La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues.
- 3.4.** Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF.

PHASE DU PROJET

4. Validation

- 4.1. La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque.
- 4.2. La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation.
- 4.3. Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible.

Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les pré-requis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.

- 4.4. Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.
- 4.5. L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate.
- 4.6. En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.
- 4.7. L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée.
- 4.8. Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration.

PHASE OPERATIONNELLE

5. Données

Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques.

6. Contrôle d'exactitude

Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque.

7. Stockage des données

- 7.1. Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.
- 7.2. Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.

8. Sorties imprimées

- 8.1. Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement.
- 8.2. Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale.

9. Traçabilité des modifications

Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière.

10. Maîtrise des changements et de la configuration

Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie.

11. Evaluation périodique

Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation.

12. Sécurité

- 12.1. Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent

consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.

12.2. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.

12.3. La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.

12.4. Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure.

13. Gestion des incidents

Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives.

14. Signature électronique

Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

- a- avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;
- b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;
- c- comprendre l'heure et la date de leur application.

15. Libération des lots

Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots. De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique.

16. Continuité opérationnelle

Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés.

17. Archivage

Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée.

GLOSSAIRE

Application : Logiciel installé sur une plateforme ou un équipement défini(e) et fournissant une fonction spécifique.

Système informatisé sur mesure ou personnalisé : Système informatisé conçu de manière unique afin de convenir à un processus spécifique.

Logiciel standard du commerce : Logiciel disponible dans le commerce et conçu pour être utilisé par un large spectre d'utilisateurs.

Infrastructure informatique : Ensemble des équipements et logiciels, tels que des logiciels réseau et des systèmes d'exploitation, permettant le bon fonctionnement de l'application.

Cycle de vie : Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance.

Détenteur du processus : Personne responsable du processus opérationnel.

Détenteur du système : Personne responsable de la disponibilité et de la maintenance d'un système informatisé, ainsi que de la sécurité des données conservées par le système.

Tiers : Entités qui ne sont pas sous la responsabilité directe du détenteur de l'autorisation de fabrication et/ou d'importation.

LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS

Note : le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.

INTRODUCTION

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments et le traitement des produits sanguins.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : l'irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayons bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma ; deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

(i) traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut-être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active ;

(ii) traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

Irradiation par faisceau électronique ; un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui balaie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

RESPONSABILITÉS

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant "pharmaceutique" ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation (sous-traitant) ; ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.
2. Le fabricant "pharmaceutique" est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose requise par le fabricant "pharmaceutique".
3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

DOSIMÉTRIE

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.
5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.
6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.

7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure et le taux d'irradiation.
8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

VALIDATION DU PROCÉDÉ

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détail dans la note explicative sur "l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments".
10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.
11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :
 - a) la description de l'emballage du produit ;
 - b) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée;
 - c) la disposition des conteneurs pour irradiation autour de la source (traitements par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
 - d) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit (et la dosimétrie de routine associée) ;
 - e) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;
 - f) les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions etc...

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit au moins inclure les points e) et f) de la description du procédé d'irradiation.

ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION

Généralités

12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne de manière infaillible dans les limites prédéterminées lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé. Dans le cadre de la présente ligne directrice, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.
13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :
 - a) conception ;
 - b) répartition de la dose ;

- c) documentation ;
- d) exigence d'un nouvel essai de mise en service.

Irradiateurs gamma

Conception

14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :
 - a) l'activité et la configuration de la source ;
 - b) la distance entre la source et le conteneur ;
 - c) la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeurs ;
 - d) la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.
15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.
16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

Répartition de la dose

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.
18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1m x 1m x 0,5m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.
19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour des paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de changement donnés.
20. Pour une répartition parfaite de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.
21. La dose observée minimale, mesurée par des dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise,

doit être établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.

22. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants et être contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Irradiateurs par faisceau électronique

Conception

23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :
- a) les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;
 - b) la vitesse du convoyeur ;
 - c) la composition et la densité du produit ;
 - d) la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit.
 - e) la distance qui sépare la fenêtre de sortie du récipient.
24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

Contrôle de la répartition de la dose

25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres doivent être placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe également de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette ligne directrice.
26. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants, être contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Nouvel essai de mise en service

27. Il doit être procédé à un nouvel essai de mise en service lorsqu'une modification apportée à l'irradiateur risque d'avoir une incidence sur la répartition de la dose reçue par le conteneur pour irradiation (par exemple le remplacement des barres de combustible). L'ampleur du nouvel essai dépend de l'importance de la modification survenue dans l'irradiateur ou de la charge effective. En cas de doute, il faut procéder à un nouvel essai de mise en service.

LOCAUX

28. Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds.

Toute éventuelle contamination des produits par des radio nucléides émanant de la source doit être exclue.

TRAITEMENT

29. Les récipients d'irradiations doivent être conditionnés conformément au(x) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.
30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients doit être contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur doit avoir été établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.
31. Des détecteurs de rayonnements doivent servir à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne doivent pas constituer le seul moyen de différenciation utilisé ni servir à indiquer le bon déroulement des opérations.
32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traitées dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.
33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord de la personne qui exploite le médicament est nécessaire à l'opération doit se dérouler dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation doivent être notifiées à la personne qui exploite le médicament si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.
34. Les produits non irradiés doivent à tout moment être isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (31.) et la conception correcte des locaux (28.) contribuent notamment à cet objectif.

Irradiateurs gamma

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres doivent être placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.
36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres doivent au moins être exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.
37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage doit être placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur doit être continuellement contrôlée et enregistrée.
38. Dans les modes de traitement par lots, des déplacements de la source et les temps d'exposition doivent être contrôlés et enregistrés pour chaque lot.
39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou de la vitesse du convoyeur doivent pouvoir s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse doit être enregistrée et respectée.

Irradiateurs par faisceau électronique

40. Un dosimètre doit être placé sur chaque conteneur.
41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, lesdites variables doivent être contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

DOCUMENTATION

- 42.** Les quantités des produits reçus, irradiés et expédiés doivent concorder entre elles et correspondre aux documents qui les accompagnent. Toute erreur doit être rapportée et comprise.
- 43.** L'exploitant de l'installation d'irradiation doit certifier par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.
- 44.** Des dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation doivent être vérifiés et signés par un responsable désigné puis conservés. L'exploitant de l'installation et la personne qui exploite le médicament doivent convenir de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.
- 45.** La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation doit être conservée pendant un an au-delà de la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE

- 46.** Le contrôle microbiologique doit être assuré sous la responsabilité du fabricant "pharmaceutique". Il peut inclure un contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué et un contrôle du produit préalable à l'irradiation comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.
-

LD.13. FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

PRINCIPE

Les médicaments expérimentaux sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication. Il convient également de tenir compte des autres recommandations publiées par la Commission européenne qui s'appliquent selon le niveau de développement du produit. Les procédures mises en place sont flexibles, afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces procédures sont également adaptées au niveau de développement du produit.

Les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché. L'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir d'une part que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas mises en danger, et d'autre part que les résultats de la recherche biomédicale ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. De la même façon, ces bonnes pratiques de fabrication visent à garantir l'homogénéité des divers lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le cadre d'une recherche biomédicale ou dans le cadre de plusieurs recherches biomédicales différentes ; ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter et justifier de façon adéquate toutes modifications apportées au médicament expérimental lors de son développement.

La fabrication de médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité supplémentaire par rapport à celle des produits déjà mis sur le marché, en raison du manque d'habitude existant en matière de production, de la diversité de conception des recherches biomédicales, des modes de conditionnements correspondants et souvent de la nécessité de recourir aux procédures de randomisation et de mise en insu, ainsi que du risque accru de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs aussi possible d'utiliser des médicaments déjà commercialisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés de quelque façon que ce soit dans le cadre de ces recherches.

Face à toutes ces difficultés, une parfaite compréhension et une formation adaptée à l'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc indispensable pour le personnel. Il convient également de veiller à une étroite collaboration avec le promoteur de la recherche qui est responsable de tous les aspects de la recherche biomédicale, et notamment de la qualité des médicaments expérimentaux.

La complexité croissante des opérations de fabrication exige un système de la qualité extrêmement efficace.

La présente ligne directrice fournit également des indications sur les commandes, l'expédition et les retours de médicaments expérimentaux, en complément de celles mentionnées dans les bonnes pratiques cliniques prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

NOTES :

Médicaments non expérimentaux⁴⁴

Des produits répondant à la définition du médicament, autres que le médicament expérimental peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. De tels produits peuvent être fournis comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et/ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ces produits soient utilisés conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique. Ces produits ne répondent pas à la définition des médicaments expérimentaux et peuvent être fournis par le promoteur ou sur le lieu de recherches. Le promoteur veille à ce que ces produits soient conformes à la demande d'autorisation d'essai clinique et qu'ils présentent une qualité appropriée aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits, qu'ils soient ou non soumis à une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement. Le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne (CE) ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE) peut être sollicité pour veiller au respect de ces exigences.

Autorisation de fabrication et reconstitution

L'autorisation prévue à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique transposant l'article 13.1 de la directive 2001/20/CE est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle de médicaments expérimentaux que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation, conformément à l'article 9.1 de la directive 2005/28/CE. Cette autorisation n'est toutefois pas requise pour la reconstitution préalable à l'utilisation lorsque cette opérations est effectuée dans des établissements de santé ou des établissements médico-sociaux, publics ou privés, par les pharmaciens ou par d'autres personnes légalement autorisées dans ces établissements à effectuer cette opération et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans ces institutions, conformément à l'article 9.2 de la directive 2005/28/CE.

Dans le cadre de cette disposition, on entend par reconstitution une simple opération :

- de dissolution ou de dispersion du médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête à la recherche,
- ou, de dilution ou de mélange du ou des médicament(s) expérimental(aux) avec d'autre(s) substance(s) utilisées comme excipient dans le but de l' (les) administrer.

La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs composants, dont le principe actif, dans le but de fabriquer le médicament expérimental.

On ne peut parler de reconstitution que pour un produit qui est déjà un médicament expérimental.

L'opération de reconstitution est effectuée de manière la plus rapprochée possible de l'administration.

⁴⁴ Pour plus d'informations, se reporter aux indications sur les médicaments expérimentaux et autres médicaments utilisés au cours des essais cliniques publiées par la Commission européenne.

Cette opération doit être décrite dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai ou dans le dossier du médicament expérimental et dans le protocole de la recherche, ou tout document associé, disponible sur le lieu de recherches.

GESTION DE LA QUALITÉ

1. Le système d'assurance de la qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant ou l'importateur est décrit dans des procédures écrites mises à la disposition du promoteur et tient compte des bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.
2. Les spécifications du médicament et les instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement du produit mais il convient de veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications.

PERSONNEL

3. Toutes les personnes impliquées dans la fabrication de médicaments expérimentaux sont correctement formées aux exigences spécifiques propres à ce type de produits. Même dans les cas où le personnel impliqué est en petit nombre, il doit y avoir, pour chaque lot, des personnes distinctes responsables de la production et du contrôle de la qualité.
4. Le pharmacien responsable veille en particulier à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des exigences énoncées dans la présente ligne directrice et a par conséquent des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques. Des indications concernant la libération des médicaments expérimentaux par le pharmacien responsable en France ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont prévues aux points 38 à 41.

LOCAUX ET MATERIEL.

5. La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours complètement connus, il convient de minimiser tous les risques de contamination croisée. La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature de ces risques. La production « par campagne » doit être considérée le cas échéant. Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative au choix du produit de nettoyage.

DOCUMENTATION

Spécifications et instructions

6. Les spécifications (relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement primaire, aux produits intermédiaires, aux produits vrac et aux produits finis), les formules de fabrication, les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi complètes que possible compte tenu du dernier état des connaissances. Ces spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document. Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite, qui doit prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la qualité du produit notamment la stabilité et la bioéquivalence.
7. Les raisons de ces modifications doivent être enregistrées et les conséquences que pourraient avoir de telles modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours doivent être étudiées et documentées.

Commande

8. La commande peut concerner la production et/ou le conditionnement d'un certain nombre d'unités et/ou leur expédition et doit être passée au fabricant par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence au dossier de spécification du médicament et au protocole de la recherche biomédicale correspondant le cas échéant.

Dossier de spécification du médicament

9. Le dossier de spécification du médicament (voir glossaire) doit être continuellement mis à jour, au fur et à mesure de la poursuite du développement du produit, et doit faire référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document. Il doit comprendre ou faire référence aux documents suivants :
 - les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
 - les méthodes de fabrication ;
 - les contrôles en cours et leurs méthodes ;
 - un exemplaire d'étiquette approuvée ;
 - les protocoles des recherches biomédicales concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
 - les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
 - les données de stabilité ;
 - les conditions de stockage et d'expédition.

La liste énumérée ci-dessus n'est ni limitative ni exhaustive. Son contenu pourra varier en fonction du produit et de son niveau de développement. Ces informations doivent constituer une base permettant d'évaluer si le lot de produit répond aux conditions de certification et de libération en France par le pharmacien responsable. Le pharmacien responsable doit donc pouvoir disposer de ces informations. Lorsque différentes étapes de fabrication sont menées sur différents sites sous la responsabilité de différents pharmaciens responsables en France ou personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE, il est possible de conserver des dossiers séparés limités aux informations relatives aux activités réalisées sur chaque site.

Formules de fabrication et instructions de fabrication

10. Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement, il existe des instructions écrites ainsi que des enregistrements écrits, clairs et adéquats. Si une opération n'est pas destinée à être répétée, il n'est pas nécessaire d'établir une formule maître et des instructions de fabrication. Les dossiers sont tout particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la fabrication de routine une fois que l'autorisation de mise sur le marché est accordée.
11. Les informations figurant dans le dossier de spécification du médicament doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la production, au conditionnement, au contrôle de la qualité et aux conditions de stockage et d'expédition.

Instructions de conditionnement

12. Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot

13. Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toutes modifications apportées, doivent figurer dans ces dossiers.

14. Les dossiers de fabrication des lots doivent être conservés au moins pendant cinq ans après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

PRODUCTION

Articles de conditionnement

15. Les spécifications et les opérations de contrôle de la qualité doivent inclure des mesures destinées à prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.

Opérations de fabrication

16. Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Le personnel au poste clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés sont justifiés en s'appuyant sur les connaissances disponibles au moment considéré.

17. Le procédé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit. A minima, les étapes critiques du procédé sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées. Les procédés de production des médicaments expérimentaux ne sont pas toujours validés de façon aussi étendue que dans la production de routine, les locaux et le matériel doivent néanmoins être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. De même et le cas échéant, l'élimination, l'inactivation des virus et d'autres impuretés d'origine biologique est démontrée afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies, en suivant les principes et techniques scientifiques définis dans les instructions disponibles dans ce domaine.

18. La validation des procédés de fabrication aseptique présente des problèmes particuliers lorsque les lots sont de petite taille. Dans de tels cas, le nombre d'unités remplies lors de la validation peut correspondre au nombre maximum d'unités remplies lors de la production. Lorsque cela est possible et compatible avec l'essai de simulation du procédé, un grand nombre d'unités pourra être rempli avec un milieu de culture, afin de conforter la validité des résultats obtenus. Le remplissage et la fermeture sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées, très délicates qui risquent de compromettre les

conditions d'asepsie; la formation du personnel et la validation de la technique aseptique de chaque opérateur doivent donc faire l'objet d'une attention accrue.

Principes applicables au médicament utilisé comme référence

19. Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.
20. La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Il appartient au promoteur, ou à une personne agissant pour son compte, de déterminer, en fonction de la nature du produit, les caractéristiques du conditionnement, les conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis et la date limite d'utilisation adéquate. Cette date fait l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine. La date de péremption est compatible avec la durée de la recherche biomédicale.

Opérations de mise en insu

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la mise en insu.

21. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence.

La libération des médicaments mis en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différents médicaments comparés.

Code de randomisation

22. Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

Conditionnement

23. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de contamination croisée est minimisé par l'utilisation de procédures appropriées, d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.
24. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont probablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Les précautions contre les erreurs d'étiquetage telles que le bilan comparatif des étiquettes, le vide de ligne et les contrôles en cours effectués par du personnel formé à cet effet sont renforcées en conséquence.
25. Le conditionnement permet la conservation du médicament expérimental en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération intempestive du conditionnement extérieur au cours du transport devrait être facilement décelable.

Etiquetage

Les points 26 à 30 exposés ci-dessous sont résumés dans le tableau 1.

- 26.** L'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche, et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental. Les informations suivantes figurent sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé :
- a) Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est à dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
 - b) Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche biomédicale, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
 - f) Nom de l'investigateur, s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) du présent point 26;
 - g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;
 - h) Mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;
 - i) Conditions de stockage ;
 - j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
 - k) Mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.
- 27.** Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession.
- 28.** Les renseignements apparaissent dans la ou les langue(s) officielle(s) du pays dans lequel le médicament expérimental doit être utilisé. Les renseignements énumérés au point 26 figurent sur le conditionnement primaire et sur le conditionnement extérieur du médicament expérimental (excepté pour les conditionnements primaires dans les cas décrits aux points 29 et 30). Ces renseignements peuvent en outre être rédigés dans d'autres langues.

- 29.** Lorsque le produit est dispensé à la personne qui se prête à la recherche ou délivré à la personne administrant le médicament, dans un conditionnement primaire et un conditionnement extérieur destinés à rester associés, et que le conditionnement extérieur mentionne les renseignements figurant au point 26, l'étiquetage du conditionnement primaire ou tout autre dispositif d'administration fermé qui contient le conditionnement primaire du médicament expérimental, comporte les informations suivantes :
- a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - b) Forme pharmaceutique, voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale), nombre d'unités de prise et dans le cas d'une recherche conduite en ouvert, le nom ou l'identification du produit et son dosage ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.
- 30.** Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille telles que des ampoules, sur lesquelles les éléments mentionnés dans le point 26 ne peuvent pas figurer, le conditionnement extérieur comporte une étiquette avec ces éléments d'information. Le conditionnement primaire doit néanmoins comporter les éléments suivants :
- a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - b) Voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur
- 31.** Des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées peuvent être ajoutés. Des informations supplémentaires, telles les mises en garde ou le mode d'emploi peuvent y figurer.
- 32.** Pour les recherches biomédicales présentant les caractéristiques suivantes :
- la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier ;
 - la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant dans les Etats membres concernés par la recherche biomédicale, d'une autorisation de mise sur le marché, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
 - les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée ;

Les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine mais n'occulent pas les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :

- Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
- Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.

33. S'il s'avère nécessaire de modifier la période d'utilisation mentionnée au point 26, une étiquette supplémentaire est apposée sur le médicament expérimental. Cet étiquette supplémentaire indique la nouvelle période d'utilisation et rappelle le numéro de lot. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial. Cette opération est effectuée dans un établissement pharmaceutique autorisé pour cette activité, dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet sous la responsabilité du pharmacien en assurant la gérance ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé à cet effet en application de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. L'opération est effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, selon des procédures spécifiques et le cas échéant selon un cahier des charges. Cette opération doit faire l'objet d'un contrôle de qualité. Cet étiquetage supplémentaire doit être décrit dans la documentation relative à la recherche et dans les dossiers de lots correspondants.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 34.** Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit
- 35.** Le contrôle de la qualité est effectué, conformément au dossier de spécification du médicament et conformément aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Il convient de vérifier et d'enregistrer l'efficacité de la mise en insu.
- 36.** Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini. Deux catégories d'échantillons peuvent ainsi être distinguées :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement, de produit dans son conditionnement primaire ou de produit fini, conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles 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 modèle : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final pour chaque campagne de conditionnement et chaque période de la recherche. Il est conservé pour identification si nécessaire, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles 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 modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

Il est recommandé de conserver des échantillons modèles jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

Les échantillons de référence et les échantillons modèles du médicament expérimental, sont conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des recherches biomédicales dans lesquelles le lot a été utilisé y compris pour les produits mis en insu.

- 37.** Les échantillons de référence et des échantillons modèles sont conservés dans des locaux définis dans un cahier des charges entre le promoteur et le(s) fabricant(s), et doivent être facilement accessibles pour les autorités compétentes.

Les échantillons de référence sont conservés dans l'EEE ou dans un pays tiers dans le cas où des accords appropriés existent entre la Communauté européenne et le pays exportateur afin d'assurer que le fabricant du médicament expérimental se conforme à des exigences de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté européenne. Dans des circonstances exceptionnelles, les échantillons de référence du produit fini peuvent être conservés par le fabricant dans un autre pays tiers. Ce cas doit être justifié et documenté dans un cahier des charges établi entre le promoteur, l'importateur dans l'EEE et le fabricant établi dans le pays tiers.

L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier du médicament expérimental soumis dans le cadre de la demande d'autorisation de l'essai clinique.

Dans le cas des échantillons modèles, il est acceptable de conserver les informations concernant le conditionnement final sous la forme d'enregistrements écrits ou électroniques à condition que de tels enregistrements comportent des informations suffisantes. En cas d'enregistrement électronique, le système doit être conforme aux exigences de la ligne directrice 11 de la partie I du présent guide.

LIBÉRATION DES LOTS

- 38.** La libération des médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que le pharmacien responsable n'a pas certifié que les exigences requises par les dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 de la Directive 2001/20/CE sont respectées (voir point 39). Le pharmacien responsable prend en compte les éléments énumérés dans le point 40 le cas échéant.

- 39.** Les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE relatives aux médicaments expérimentaux dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence ci-dessous. Le Tableau 2 résume les éléments à prendre en compte dans les circonstances les plus fréquentes :

- (a) i) Les produits fabriqués au sein de l'Union européenne (UE) mais qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché européen : les obligations sont celles définies dans l'article R. 5124-57-3 du code de la santé publique.
- (b) ii) Les produits provenant de l'UE en conformité avec l'article 80(b) de la Directive 2001/83/CE et soumis à une autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne, quelle que soit leur origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du a)i). Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits sont conformes à la demande d'autorisation de conduire une recherche biomédicale et à toute autre procédure ultérieure visant à la mise en insu et aux modalités de conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques. Le dossier de spécification du médicament aura les mêmes limitations (voir point 9).
- (c) Les produits directement importés d'un pays tiers : les obligations sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique. Dans le cas où les médicaments expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à

des accords conclus entre la Communauté Européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), les normes équivalentes de bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés au produit en question. En l'absence d'un accord de reconnaissance mutuelle, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE s'assure que des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication sont appliquées, par une bonne connaissance du système de la qualité employé par le fabricant. La connaissance de ce système s'acquiert généralement par le biais d'un audit des systèmes de la qualité mis en place par le fabricant. Dans les deux cas, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE pourra alors certifier les lots sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers (voir point 40).

- (d) Pour les médicaments utilisés comme référence importés, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir une garantie appropriée permettant de certifier que chaque lot a été fabriqué conformément à des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication, les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique.

40. L'évaluation de chaque lot en vue de sa certification avant sa libération inclut le cas échéant les documents suivants :

- les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les bulletins de contrôle en cours et les comptes rendus de libération démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécification du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou tests additionnels réalisés ; ils sont constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système de la qualité ;
- la description des conditions de production ;
- les informations concernant la qualification des locaux, du matériel et la validation des procédés et des méthodes ;
- les résultats de l'examen des produits conditionnés ;
- le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après importation ;
- les rapports de stabilité ;
- les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition ;
- les rapports d'audit relatifs au système de la qualité adopté par le fabricant ;
- les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux ou des médicaments utilisés comme référence destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays d'exportation ;
- le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication ;
- tous les autres facteurs dont aura connaissance le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE et qui concernent la qualité du lot.

La pertinence des éléments susmentionnés varie selon le pays d'origine du produit, le fabricant, la situation du médicament en matière de commercialisation (avec ou sans autorisation de mise sur le marché, dans l'Union Européenne ou dans un pays tiers) et sa phase de développement.

Le promoteur veille à ce que les éléments pris en compte par le pharmacien responsable lors de la certification du lot sont bien conformes aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. (Voir également point 44).

41. Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites différents sous la surveillance de pharmaciens responsables en France ou de personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE qui sont différents, les recommandations énumérées dans la ligne directrice 16 de la partie I du présent guide transposant l'annexe 16 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication relative à la certification par la personne qualifiée et à la libération des lots, sont applicables.
42. Lorsque le conditionnement ou l'étiquetage sont effectués dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet, sous la surveillance du pharmacien en assurant la gérance, ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé en application de l'article L.1121-13 du code de la santé publique, il n'est pas nécessaire que le pharmacien responsable ou la personne qualifiée de l'établissement pharmaceutique qui a initialement libéré le lot, certifie l'activité en question. Néanmoins après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux bonnes pratiques en vigueur.

EXPÉDITION

43. Les médicaments expérimentaux restent sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes suivantes :
 - certification par le pharmacien responsable en France ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE,
 - libération par le promoteur pour utilisation dans l'essai clinique, dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (Commencement d'un essai clinique) de la Directive 2001/20/CE et mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Ces deux étapes sont consignées⁴⁵ et la documentation correspondante conservée dans les documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte.

Le promoteur s'assure que les informations décrites dans la demande d'autorisation de l'essai clinique et prises en compte par le pharmacien responsable en France ou par une personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont conformes à ce qui a été réellement accepté par les autorités compétentes. Afin de respecter de façon optimale cette exigence, des dispositions appropriées sont établies en élaborant une procédure de gestion des modifications du dossier de spécification du médicament et en mettant en place une convention entre le promoteur et le pharmacien responsable en France ou la personne

⁴⁵ Un modèle harmonisé de certificat de lot est fourni en annexe 3 pour faciliter les échanges entre les Etats membres.

qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE.

- 44.** Les médicaments expérimentaux sont expédiés conformément aux instructions données dans la demande d'expédition par le promoteur ou par une personne agissant en son nom
- 45.** Avant l'envoi des médicaments expérimentaux vers le lieu de recherches, les dispositions relatives à la levée de l'insu doivent être disponibles auprès du personnel responsable désigné par le promoteur.
- 46.** Le fabricant ou l'importateur établit un inventaire détaillé des expéditions qu'il a effectuées, identifiant notamment les destinataires de ces expéditions.
- 47.** Les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherches à un autre restent exceptionnels. De tels transferts font l'objet de procédures opératoires standards. Il convient d'évaluer l'aptitude du médicament à être transféré en examinant d'une part, l'historique du produit depuis que le fabricant n'en a plus le contrôle à l'aide, par exemple, des comptes-rendus de monitoring des recherches biomédicales et des dossiers relatifs aux conditions de stockage sur le lieu initial de la recherche et en demandant d'autre part, l'avis du pharmacien responsable en France ou celui de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Le médicament est, si nécessaire, retourné au fabricant ou à un autre fabricant autorisé pour un réétiquetage et, le cas échéant, pour être certifié par le pharmacien responsable ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Les données de ces opérations sont enregistrées et conservées pour que soit garantie la traçabilité.

RÉCLAMATIONS

- 48.** Les conclusions de toute enquête menée à la suite d'une réclamation pouvant être liée à la qualité du produit doivent faire l'objet d'une discussion entre le fabricant ou l'importateur et le promoteur (s'ils sont distincts). Aux vues de ces conclusions, le pharmacien responsable ainsi que les personnes responsables de la recherche biomédicale concerné sont amenées à évaluer toute conséquence sur la recherche, le développement du médicament et sur les personnes qui se prêtent à la recherche.

Le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments expérimentaux qui sont déjà distribués. Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut du produit.

Il informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'un défaut d'approvisionnement des lieux de recherches susceptible d'affecter la sécurité des personnes ou la conduite de la recherche. Tous les lieux de recherches doivent être identifiés ainsi que, dans la mesure du possible, les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, son fabricant, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait à ce médicament.

RAPPELS ET RETOURS

Rappels

Le promoteur met en place une procédure d'urgence de levée de l'insu des médicaments expérimentaux lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide. Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

49. Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à consigner ces opérations sont fixées par le promoteur en collaboration avec le fabricant ou l'importateur s'ils sont distincts. L'investigateur et le moniteur ont connaissance de leurs obligations dans le cadre de cette procédure de rappel.
50. Le promoteur s'assure que le fournisseur du médicament utilisé comme référence ou de tout autre médicament devant être utilisé dans la recherche biomédicale, dispose d'un système lui permettant de rappeler tout produit fourni.

Retours

51. Les médicaments expérimentaux non utilisés sont retournés dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.
52. Les médicaments expérimentaux retournés sont clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de ces médicaments sont établis et conservés.

DESTRUCTION

53. Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés. La destruction des médicaments expérimentaux ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur.
54. Les quantités expédiées de médicaments et les quantités utilisées et retournées de médicaments sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherche et pour chaque période de la recherche par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante, et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.
55. Lors de la destruction des médicaments expérimentaux, il est remis au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

TABLEAU 1. RÉSUMÉ DES MENTIONS D'ÉTIQUETAGE (points 26 à 30)

CAS GENERAL POUR LE
CONDITIONNEMENT EXTERIEUR ET POUR
LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
(point 26)

RENSEIGNEMENTS
a¹ à k

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE LORSQUE
LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET LE
CONDITIONNEMENT EXTERIEUR RESTENT
ASSOCIES (point 29)⁵

a² b³ c d e

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE BLISTERS
OU CONDITIONNEMENT DE PETITE TAILLE
(point 30)⁵

a² b^{3 4} c d e

- a) nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
- b) forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise, ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
- c) numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- d) code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- e) numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
- f) nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) ci-dessus mentionné) ;
- g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;
- h) mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;
- i) conditions de stockage ;
- j) période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
- k) mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

1 Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour les informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession (point 27).

2 Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'inclure, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence.

3 Dans le cas des formes pharmaceutiques solides par voie orale, Il n'est pas nécessaire de préciser la voie d'administration.

4 Il n'est pas nécessaire de préciser la forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise.

5 Lorsque le conditionnement extérieur mentionne les renseignements énumérés dans le point 26.

TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DES PRODUITS

ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE (3)	PRODUIT DISPONIBLE DANS L'UE		PRODUIT IMPORTE DE PAYS TIERS		
	Produit fabriqué dans l'UE sans AMM	Produit avec AMM et disponible sur le marché de l'UE	Produit sans aucune AMM européenne	Produit avec une AMM européenne	Médicament utilisé comme référence lorsque la documentation certifiant que chaque lot a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/ 94/CE ne peut être obtenue.
AVANT LES OPERATIONS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE BIOMÉDICALE					
a) conditions d'expédition et de stockage	Oui				
b) tous les facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été fabriqué et libéré conformément à : - la Directive 2003/94/CE, ou - des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE	Oui		Oui (2)		
c) documentation attestant que chaque lot a été libéré au sein de l'UE conformément aux exigences stipulées dans les BPF de l'UE (article L. 5121-5 du code de la santé publique et article 51 de la directive 2001/83/CE), ou documentation attestant que le produit est disponible sur le marché européen et a été fourni conformément à l'article 80 (b) de la Directive 2001/83/CE ou à l'article R. 5124-3 du code de la santé publique.		Oui			
d) documentation attestant que le produit est disponible sur le marché local et documentation permettant d'établir le respect des exigences réglementaires locales pour l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation sur le marché local.	Oui				

<p>e) résultats de toutes les analyses, contrôles et vérifications effectués en vue d'évaluer la qualité du lot importé conformément :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux exigences de l'AMM (article R. 5124-52 du code de la santé publique ou article 51 de la directive 2001/83/CE), ou - au dossier de spécification du médicament, à la commande, et aux éléments mentionnés dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9.2 de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. <p>Lorsque ces analyses, contrôles et vérifications ne sont pas effectués dans l'UE, une justification doit être fournie et le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE doit garantir que les analyses ont été menées en conformité avec des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues dans la Directive 2003/94/CE.</p>	<p>-</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p>	<p>Oui</p> <p>-</p> <p>Oui</p>	<p>-</p> <p>Oui</p>
APRES LES OPERATIONS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE BIOMEDICALE			
<p>a) en plus de l'évaluation avant les opérations spécifiques à la recherche biomédicale, tous les autres facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été traité en vue de la mise en insu, du conditionnement spécifique à la recherche, de l'étiquetage et des contrôles conformément :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux bonnes pratiques de fabrication, ou - des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE 	<p>Oui</p> <p>-</p>	<p>(2)</p> <p>oui</p>	

(1) Ces facteurs sont résumés dans le point 40.
(2) Lorsqu'un accord de reconnaissance mutuelle ou un accord similaire est en vigueur pour les produits concernés, les normes de bonnes pratiques de fabrication équivalentes s'appliquent.

(3) Dans tous les cas, les informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique visée à l'article 9(2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique sont cohérentes avec les éléments réellement pris en compte par le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE qui certifie le lot avant sa libération.

ANNEXE 3 : Contenu du certificat de lot

[EN-TETE DU FABRICANT]

Contenu du certificat de lot

**prévu aux articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique
transposant l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE**

- (1) Nom(s) ou identification du ou des produit(s) tel(s) que prévu(s) dans la demande d'autorisation de l'essai clinique, si applicable.
- (2) Numéro EudraCT et code de référence de la recherche attribué par le promoteur, si disponibles.
- (3) Dosage

Nom ou identification et composition unitaire pour toutes les substances actives de chaque médicament expérimental (y compris le placebo). La façon dont cette information est fournie ne doit pas permettre de lever l'insu dans le cadre de l'essai clinique.

- (4) Forme pharmaceutique
- (5) Composition de l'unité de conditionnement : présentation(s) (c'est-à-dire, flacons, bouteilles, blisters....) et quantité(s)
- (6) Numéro de lot
- (7) Date de péremption/date de re-contrôle/date limite d'utilisation
- (8) Nom et adresse du fabricant où se trouve la personne qualifiée délivrant le certificat
- (9) Numéro d'autorisation du fabricant cité au point 8
- (10) Commentaires / Remarques
- (11) Toute information complémentaire pertinente selon le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE
- (12) Déclaration de conformité

(13) « Je certifie par le présent certificat que ce lot est conforme aux exigences des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE »

(14) Nom du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE personne qualifiée qui signe le certificat de lot

(15) Signature

(16) Date de la signature

Note explicative :

Les médicaments expérimentaux ne peuvent pas être utilisés dans une recherche biomédicale conduite dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE avant la fin de la procédure en deux étapes prévue au point 43 de la présente ligne directrice. La première étape est la certification de chaque lot par le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE du fabricant ou de l'importateur indiquant que les dispositions des articles R. 5124-57-2 et R. 5124-57-4 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 (a), (b) ou (c) de la directive 2001/20/CE ont été respectées et documentées conformément à l'article 13.4 de la même directive.

Selon la directive 2001/20/CE, un lot de médicament expérimental ne fait pas l'objet des contrôles supplémentaires prévus aux articles 13.3 (a), (b) ou (c) de la même directive quand il circule entre les Etats membres de la Communauté européenne accompagné du certificat de lot signé par le pharmacien responsable ou la personne qualifiée (point transposé par l'article R. 5124-57-3 du code de la santé publique). Afin de faciliter la libre circulation des médicaments expérimentaux entre les Etats membres de la Communauté européenne, le contenu de ces certificats doit être conforme au format harmonisé présenté ci-dessus. Ce format peut aussi être utilisé pour certifier les lots destinés à être utilisés au sein de l'Etat membre du fabricant ou de l'importateur.

GLOSSAIRE

- COMMANDE

Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux.

- DOSSIER DE SPECIFICATION DU MEDICAMENT

Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la production, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental.

- ESSAI CLINIQUE

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier

l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

- EXPEDITION

Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux.

- FABRICANT / IMPORTATEUR DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Toute personne impliquée dans des activités pour lesquelles l'autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique est requise.

- INVESTIGATEUR

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

- MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

- MEDICAMENT UTILISE COMME REFERENCE

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est à dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme référence dans une recherche biomédicale.

- MISE EN INSU

Procédure dans laquelle, une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués. Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ».

Levée de l'insu : Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu.

- MONITEUR

Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité.

- ORGANISME PRESTATAIRE DE SERVICES

Personne physique ou morale à laquelle un promoteur délègue par contrat certaines de ses fonctions liées à la recherche, tout en gardant les responsabilités y afférentes.

- PROMOTEUR

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

- RANDOMISATION (ou TIRAGE AU SORT)

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche, est réalisée de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Code de randomisation : liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation.

ANNEXE 14 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS

GLOSSAIRE

Sang

Le sang –[tel que défini à l'article 3 a) de la directive 2002/98/CE] – désigne le sang total prélevé chez un donneur et transformé à des fins, soit de transfusion, soit de fabrication.

Composant sanguin

Un composant sanguin – [tel que défini à l'article 3 b) de la directive 2002/98/CE] – désigne un composant thérapeutique du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes, plasma) qui peut être obtenu par différentes méthodes.

Etablissement de transfusion sanguine

Un établissement de transfusion sanguine désigne toute structure ou tout organisme responsable de tout aspect de la collecte et du contrôle du sang humain ou des composants sanguins, quel que soit l'usage auquel ils sont destinés, et de leur préparation, leur conservation et leur distribution lorsqu'ils sont destinés à la transfusion. Si cette définition ne s'applique pas aux dépôts de sang hospitaliers, elle concerne en revanche également des centres effectuant des aphérèses de plasma.

Produit sanguin

Un produit sanguin [– tel que défini à l'article 3 c) de la directive 2002/98/CE –] désigne tout produit thérapeutique dérivé du sang ou du plasma humain.

Fractionnement, laboratoire de fractionnement

Le fractionnement correspond au procédé de fabrication dans un établissement (laboratoire de fractionnement) au cours duquel les composants du plasma sont séparés/purifiés par diverses méthodes physiques et chimiques, telles que, par exemple, la précipitation et la chromatographie.

Lignes directrices de bonnes pratiques⁴⁶

Les lignes directrices de bonnes pratiques donnent l'interprétation des normes et spécifications communautaires applicables aux systèmes de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, tels qu'établis par l'Annexe de la Directive 2005/62/CE.

Médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, tels que définis au 10) de l'article 1 de la directive 2001/83/CE, sont des médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés.

Plasma pour fractionnement

⁴⁶.au moment de la publication de la présente annexe, l'adoption du guide des bonnes pratiques par la commission européenne était encore en attente.

Le plasma pour fractionnement est la fraction liquide du sang humain restant après séparation des éléments figurés du sang recueilli sur un anticoagulant, ou séparée par filtration continue ou centrifugation du sang rendu incoagulable durant une procédure d'aphérèse. Ce plasma pour fractionnement est destiné à la fabrication de médicaments dérivés du plasma, en particulier l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine, selon ce qui est précisé au sein de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) « *Plasma Master File* » (0853).

Plasma Master File (PMF)

Un Plasma Master File, tel que défini dans la Directive 2001/83/CE (Annexe I, Partie III, N° 1.1.a) transposée dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé est une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Elle fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants des excipients et des substances actives faisant partie du plasma, des médicaments ou des dispositifs médicaux dérivés.

Préparation⁴⁷

(Selon la terminologie de la directive 2005/62/CE], la préparation désigne « *toute opération concourant à l'élaboration d'un composant sanguin réalisée entre la collecte du sang et la délivrance d'un composant sanguin* », telle, par exemple, la séparation et la congélation des composants sanguins. Ce terme est également utilisé au sein de la présente annexe pour qualifier les opérations spécifiques au plasma devant être utilisées pour le fractionnement et effectuées par un établissement de transfusion sanguine.

Personne qualifiée

La personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

Personne responsable

La personne responsable est la personne à laquelle il est fait référence à l'article 9 de la directive 2002/98/CE transposé aux articles L. 1222-2 et R. 1222-9-1 à R. 1222-9-5 du code de la santé publique.

Programme de fractionnement sous contrat pour des pays tiers

Il s'agit d'un fractionnement sous contrat, par un laboratoire de fractionnement / fabricant établi dans l'UE/EEE, utilisant une matière première provenant de pays tiers et fabriquant des produits non destinés au marché de l'UE/EEE.

⁴⁷Ce terme fait conjointement référence aux définitions de préparations primaire et secondaire (ou transformation) telles que définies dans la décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du Code de la Santé Publique (CSP).

1. CHAMP D'APPLICATION

- 1.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, fractionnés ou importés dans l'UE/EEE, relèvent des dispositions de cette présente annexe. Il en est de même pour les matières premières (par exemple le plasma humain) de ces produits ainsi que pour les dérivés stables du sang ou du plasma humains (par exemple, l'albumine) qui sont incorporés dans des dispositifs médicaux,
- 1.2. Les exigences spécifiques des BPF pour la préparation, la conservation et le transport du plasma humain utilisé pour fractionnement et pour la fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain sont stipulées au sein de la présente annexe.
- 1.3. L'annexe traite également des dispositions spécifiques applicables aux matières premières importées de pays tiers et aux programmes de fractionnement sous contrat pour des pays tiers.
- 1.4. Cette annexe ne s'applique pas aux composants sanguins destinés à la transfusion.

2. PRINCIPES

- 2.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains (et leurs substances actives utilisées comme matières premières) doivent être conformes aux principes et lignes directrices des présentes BPF ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché correspondante (article L. 5121-8 du code de la santé publique). Ils sont considérés comme des médicaments biologiques et les matières premières comprennent des substances biologiques, telles que des cellules ou des fluides – incluant le sang ou le plasma – d'origine humaine (Directive 2001/83/CE annexe I partie I n° 3.2.1.1 b) transposée à la partie I point 3.2.1.1 b) de l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé). Certaines spécificités s'expliquent par la nature biologique des matières de départ. Par exemple, les agents transmettant des maladies, notamment les virus, peuvent contaminer ces matières. La qualité et la sécurité de ces produits reposent donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures subséquentes de fabrication qui incluent les contrôles des marqueurs infectieux, l'élimination et l'inactivation des virus.
- 2.2. En principe, les substances actives utilisées comme matières premières pour les médicaments doivent être conformes aux principes et lignes directrices des présentes BPF (voir 2.1). Pour les matières premières dérivées du sang et du plasma humains, les exigences pour la collecte et les contrôles définies dans la directive 2002/98/CE transposée dans les principes des bonnes pratiques prévues à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique doivent être respectées. La collecte et le contrôle doivent être effectués conformément à un système de qualité approprié, pour lequel les normes et les spécifications sont définies par l'annexe de la directive 2005/62/CE transposée dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et interprétées par les lignes directrices de bonnes pratiques telles que définies dans le glossaire. Par ailleurs, les exigences posées par la directive 2005/61/CE relatives à la traçabilité et à la notification des réactions et incidents indésirables graves du donneur au receveur et transposées à l'article L. 1221-13 du code de la santé publique s'appliquent. De plus, les monographies de la Pharmacopée européenne doivent être respectées (article L. 5112-1 du code de la santé publique).

- 2.3.** La matière première pour la fabrication des médicaments dérivés du sang et du plasma humains importée de pays tiers et destinés à être utilisés ou distribués dans l'UE/EEE doit satisfaire à des exigences équivalentes:
- aux normes et aux spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, telles que définies par la directive 2005/62/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique ;
 - en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves, telles que définies par la directive 2005/61/CE transposées à l'article L. 1221-13 du code de la santé publique ;
 - aux exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins, telles que définies par la directive 2004/33/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.
- 2.4.** Dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la matière première importée de pays tiers doit être conforme aux exigences de qualité et de sécurité prévus par la directive 2002/98/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et à l'annexe V de la directive 2004/33/CE . Les activités conduites au sein de l'UE/EEE doivent être totalement conformes aux BPF. Les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, définies dans la Directive de la Commission 2005/62/CE, doivent être prises en compte. Il en est de même pour les exigences en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves mentionnées dans la directive 2005/61/CE ainsi que pour les lignes directrices et les recommandations pertinentes de l'OMS listées dans l'addendum.
- 2.5.** Pour toutes les étapes ultérieures intervenant après la collecte et le contrôle (par exemple, la préparation – dont la séparation –, la congélation, la conservation et le transport vers le fabricant), les exigences de la réglementation française transposant la Directive 2001/83/CE s'appliquent et ces opérations doivent donc être effectuées conformément aux principes et lignes directrices des présentes BPF. Ces activités doivent normalement être exécutées sous la responsabilité d'une personne qualifiée et dans un établissement pharmaceutique autorisé en application de l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Lorsque des étapes de préparation spécifiques liées au plasma pour fractionnement ont lieu dans un établissement de transfusion sanguine, la nomination d'une personne qualifiée peut cependant ne pas être adéquate, compte tenu de la présence et des responsabilités incombant à la Personne Responsable. Afin de tenir compte de cette situation particulière et de s'assurer que les responsabilités légales de la personne qualifiée sont correctement définies, le laboratoire de fractionnement/fabricant pharmaceutique doit établir un contrat avec l'établissement de transfusion sanguine, conformément au chapitre 7 des présentes BPF. Celui-ci doit clairement établir les responsabilités et exigences détaillées applicables à chaque partie. La Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine et la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement/fabricant (voir 3.5) doivent être impliquées dans l'élaboration de ce contrat. La personne qualifiée doit s'assurer que des audits sont effectués afin de confirmer que l'établissement de transfusion sanguine respecte le contrat.
- 2.6.** Les exigences spécifiques de documentation et autres dispositions relatives à la matière de départ des médicaments dérivés du plasma sont définies au sein du Plasma Master File.

3. GESTION DE LA QUALITE

- 3.1.** La gestion de la qualité doit couvrir toutes les étapes, depuis la sélection du donneur jusqu'à la livraison du produit fini. Il doit être fait référence aux principes des bonnes pratiques prévus par la directive 2005/61/CE et transposés dans les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique pour la traçabilité jusqu'à, et y compris, la livraison du plasma au laboratoire de fractionnement, et par la directive 2005/62/CE pour toutes les étapes concernant la collecte et le contrôle du sang et du plasma humains utilisés pour la fabrication de médicaments.
- 3.2.** Le sang ou le plasma utilisé comme matériel de départ pour la fabrication de médicaments doit être collecté par des établissements de transfusion sanguine et être contrôlé par des laboratoires qui appliquent des systèmes de qualité conformes aux principes des bonnes pratiques prévus par la directive 2005/62/CE et transposés dans les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et qui sont autorisés par une autorité nationale compétente et soumis à des inspections régulières. Les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doivent être notifiés à l'autorité de l'Union Européenne compétente par le fabricant.
- 3.3.** Si du plasma est importé de pays tiers, il ne doit être approvisionné qu'à partir de fournisseurs approuvés (par exemple, des établissements de transfusion sanguine, y compris lorsqu'il s'agit de leurs dépôts externes). Ces fournisseurs doivent être désignés dans les spécifications pour les matières de départ – telles que définies par le laboratoire de fractionnement / fabricant – et être acceptés par une autorité compétente de l'UE/EEE (par exemple, suite à une inspection) et par la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement dans l'UE/EEE. La certification et la libération du plasma (plasma pour fractionnement) comme matière première sont mentionnés en section 6.8.
- 3.4.** La qualification du fournisseur, incluant les audits, doit être effectuée par le laboratoire de fractionnement / fabricant du produit fini en accord avec des procédures écrites. La requalification des fournisseurs doit être réalisée à intervalles réguliers fondée sur une approche basée sur le risque.
- 3.5.** Le laboratoire de fractionnement/ fabricant du produit fini doit établir des contrats écrits avec les établissements de transfusion sanguine fournisseurs. Les aspects clés suivants doivent être a minima traités :
- la définition des obligations et responsabilités respectives ;
 - les exigences en matière de système de qualité et de documentation ;
 - les critères de sélection des donneurs et les contrôles ;
 - les exigences pour la séparation du sang en composants sanguins/ plasma ;
 - la congélation du plasma ;
 - la conservation et le transport du plasma ;
 - la traçabilité et les informations post-dons / collectes (les effets indésirables y étant inclus).

Les résultats des contrôles de toutes les unités fournies par l'établissement de transfusion sanguine doivent être mis à disposition du laboratoire de fractionnement/ fabricant du médicament. De plus, toute étape de fractionnement sous-traitée doit faire l'objet d'un contrat écrit.

- 3.6.** Un système formalisé de maîtrise des changements doit être mis en place afin de

planifier, évaluer et documenter tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité. L'impact potentiel des changements proposés doit être évalué. La nécessité d'un contrôle et d'une validation supplémentaires, notamment en ce qui concerne l'inactivation virale et les étapes d'élimination, doit être déterminée.

3.7. Une stratégie de sécurité appropriée doit être mise en place afin de limiter le risque provenant d'agents infectieux et d'agents infectieux émergents. Cette stratégie doit impliquer une évaluation du risque qui :

- définit une durée de maintien en stock (durée de quarantaine interne) avant la mise en production du plasma, afin de sécuriser le plasma en permettant d'exclure les unités concernées par une enquête rétrospective⁴⁸ ;
- prend en compte tous les aspects de réduction de la charge virale et/ou les contrôles pour les agents infectieux ou leurs marqueurs ;
- prend en compte les capacités de réduction de la charge virale, la taille du mélange et les autres aspects pertinents des procédés de fabrication.

4. TRAÇABILITE ET MESURES POST-DON

4.1. Un système de traçabilité doit être mis en place pour chaque don, depuis le donneur et le don, par exemple depuis l'établissement de transfusion sanguine, jusqu'au lot du médicament, et vice versa.

4.2. Les responsabilités en matière de traçabilité du produit doivent être définies (il ne doit y avoir aucune lacune) :

- du donneur et du don réalisé au sein de l'établissement de transfusion sanguine jusqu'au laboratoire de fractionnement (cela relève de la responsabilité de la Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine) ;
- du laboratoire de fractionnement au fabricant de médicaments ou de toute autre infrastructure secondaire, que ce soit un fabricant d'un médicament ou d'un dispositif médical (cela relève de la responsabilité de la personne qualifiée).

4.3. Les données complètes de traçabilité doivent être conservées pendant au moins trente ans, conformément aux principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.

4.4. Les contrats (cf. 3.5) entre les établissements de transfusion sanguine (incluant les laboratoires de contrôle) et le laboratoire de fractionnement/ fabricant doivent permettre de s'assurer que la traçabilité et les mesures post-don couvrent la totalité de la chaîne, depuis la collecte du plasma jusqu'à l'ensemble des fabricants responsables de la libération des produits finis.

4.5. Les établissements de transfusion sanguine doivent notifier au laboratoire de fractionnement/ fabricant tout incident susceptible d'avoir un impact sur la qualité ou la sécurité du produit, y compris en ce qui concerne les effets et incidents indésirables mentionnés à l'annexe II partie A et à l'annexe III partie A de la directive 2005/61/CE et transposées à l'article R. 1221-49 du code de la santé publique. Il en est de même pour toute information pertinente trouvée a posteriori de la sélection du donneur ou

³ dons de plasmas conservés pendant une période définie (sur une base nationale ou européenne) afin de pouvoir les exclure de la production si un don provenant d'un donneur à haut risque se révèle positif à un test pendant cette période.

de la libération du plasma (par exemple les informations post-don issues des enquêtes rétrospectives). Lorsque le laboratoire de fractionnement/ fabricant est situé dans un pays tiers, les informations doivent être transmises au fabricant responsable de la libération dans l'UE/EEE des produits fabriqués à partir du plasma concerné. Dans ces deux cas, et si cela s'avère pertinent au regard de la qualité ou de la sécurité du produit fini, ces informations doivent être transmises à l'autorité compétente responsable⁴⁹ du laboratoire de fractionnement/ fabricant.

- 4.6.** La procédure de notification, décrite en 4.5, s'applique également lorsqu'une inspection d'un établissement de transfusion sanguine entraîne le retrait d'une licence/ d'un certificat/ d'un agrément existant.
- 4.7.** La gestion des informations post-don doit être décrite au sein de procédures standardisées et prendre en compte les obligations et processus de déclaration aux autorités compétentes. Les mesures post-don doivent être disponibles, conformément à ce qui est décrit au sein de la « Note explicative relative aux médicaments dérivés du plasma » (version actuelle, telle qu'adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du Médicament)⁵⁰.

5. LOCAUX ET EQUIPEMENTS

- 5.1.** Afin de minimiser le risque de contamination microbiologique ou d'introduction de substances étrangères dans les pools de plasmas, la décongélation et le mélange des unités de plasma doivent être réalisés dans une zone propre de classe D a minima (cf. annexe 1 du guide des BPF). Il convient d'utiliser une tenue vestimentaire appropriée ; le port d'un masque et de gants est également requis. Les conditions applicables aux zones d'atmosphère contrôlée pour toutes les autres manipulations non effectuées en système clos doivent être conformes aux exigences de l'annexe 1 des BPF.
- 5.2.** Un contrôle environnemental doit être régulièrement effectué, notamment pendant l'ouverture des poches de plasma et durant les procédés ultérieurs de décongélation et de mélange. Cela doit être mis en œuvre conformément à l'annexe 1 des présentes BPF. Les limites d'acceptation doivent être précisées.
- 5.3.** Dans le cadre de la production des médicaments dérivés du plasma, des procédures appropriées d'inactivation ou d'élimination des virus sont utilisées, et des mesures doivent être prises afin de prévenir la contamination croisée des produits traités avec les produits non traités. Des locaux dédiés et distincts doivent être utilisés pour les étapes de fabrication postérieures au traitement d'inactivation virale.
- 5.4.** La validation des méthodes utilisées pour l'élimination ou l'inactivation des virus ne doit pas être réalisée dans les installations de production, afin d'éviter tout risque de contamination de la fabrication de routine par les virus utilisés par la validation. Celle-ci doit être mise en œuvre selon la note explicative « Etudes de validation : conception, apport et interprétation des études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus » (version actuelle, adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du

⁴⁹ Selon ce qui est mentionné dans la Directive 2001/83/CE.

⁵⁰ Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/269/95

Médicament)⁵¹.

6. FABRICATION

Matière première

- 6.1. La matière première doit être conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables de la Pharmacopée européenne et à celles figurant dans le dossier correspondant d'autorisation de mise sur le marché (incluant le Plasma Master File). Ces spécifications doivent être décrites au sein du contrat écrit (voir 3.5) liant l'établissement de transfusion sanguine et le laboratoire de fractionnement/fabricant et être contrôlées par le biais du système de qualité.
- 6.2. La matière première pour les programmes de fractionnement sous contrat avec les pays tiers doit être conforme aux exigences mentionnées en 2.4.
- 6.3. Différentes étapes de préparation peuvent être requises selon le type de collecte (sang total ou issu d'aphérèse), par exemple, la centrifugation, la séparation, l'échantillonnage, l'étiquetage ou la congélation). Elles doivent être décrites dans des procédures écrites.
- 6.4. Les confusions entre les unités et les échantillons, notamment au cours des opérations d'étiquetage, ainsi que toute contamination (par exemple, en coupant les segments de tube ou en scellant les récipients) doivent être évitées.
- 6.5. La congélation est une étape critique de préservation des protéines thermolabiles du plasma (par exemple, les facteurs de coagulation). En conséquence, la congélation doit être effectuée le plus rapidement possible après la collecte (cf. monographie de la Pharmacopée européenne n°0853 « Plasma humain pour fractionnement » et, s'il y a lieu, la monographie n°1646 « Plasma humain mis en pool et traité pour l'inactivation des virus »), et selon une méthode validée.
- 6.6. La conservation du sang ou du plasma et l'ensemble des étapes intervenant dans leur transport vers le laboratoire de fractionnement doivent être définis et enregistrés. Toute déviation par rapport à la température requise doit être notifiée au laboratoire de fractionnement. Un équipement qualifié et des procédures validées doivent être mis en œuvre.

Certification/libération du plasma pour fractionnement comme matière première

- 6.7. Le plasma pour fractionnement ne doit être libéré, c'est-à-dire sorti du statut de quarantaine, que par le biais de systèmes et procédures permettant de s'assurer de la qualité attendue pour la fabrication du produit fini. Il ne peut pas être distribué au laboratoire de fractionnement du plasma/ fabricant tant que la Personne Responsable (ou, en cas de collecte de sang/ plasma dans des pays tiers, une personne ayant des responsabilités et des qualifications équivalentes) n'a pas documenté :
 - sa conformité aux exigences et spécifications définies dans les contrats écrits correspondants ;
 - la réalisation de toutes les étapes selon les bonnes pratiques applicables.
- 6.8. Les unités de plasma ne peuvent être réceptionnées par le laboratoire de

⁵¹ Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/269/95

fractionnement qu'à partir du moment où elles ont été libérées par la Personne Responsable en vue des étapes de fractionnement. La personne qualifiée doit confirmer que le plasma est conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables, ainsi qu'à celles décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché correspondant (Plasma Master File). Pour ce qui concerne le plasma devant être utilisé pour des programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la conformité doit être évaluée au regard des exigences précisées en 2.4.

Préparation du plasma pour fractionnement

- 6.9.** Les étapes mises en œuvre dans le procédé de fractionnement varient en fonction du produit et du fabricant. Elles intègrent habituellement plusieurs procédés de fractionnement/ purification, dont certains peuvent contribuer à l'inactivation et/ou l'élimination d'une contamination potentielle.
- 6.10.** Les exigences pour les méthodes de mélange, d'échantillonnage, de fractionnement/ purification et d'inactivation/ élimination des virus doivent être scrupuleusement définies et respectées.
- 6.11.** Les méthodes utilisées dans le processus d'inactivation virale doivent être mises en œuvre dans le strict respect des procédures validées et en conformité avec les méthodes utilisées dans les études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus. Des investigations détaillées doivent être effectuées lors d'échecs des procédés d'inactivation des virus. Le respect des procédés validés de production est particulièrement important au cours des étapes de réduction de la charge virale. En effet, toute déviation peut entraîner un risque pour la sécurité du produit fini. Des procédures intégrant ce risque doivent être mises en place.
- 6.12.** Tout retraitement standard ou spécifique ne peut être réalisé qu'après une évaluation du risque qualité, utilisant des étapes de préparation décrites au sein de l'autorisation de mise sur le marché correspondante.
- 6.13.** Un système permettant de clairement séparer/ distinguer les produits, ou les intermédiaires, ayant fait l'objet d'une opération de réduction de la charge virale de ceux qui ne l'ont pas subi doit être mis en place.
- 6.14.** Selon les résultats obtenus à l'issue d'un processus approfondi de gestion du risque (prenant en considération les spécificités épidémiologiques), la production par campagne, avec une séparation claire et des procédures de nettoyage établies et validées, doit être adoptée lorsque des plasmas/ intermédiaires de différentes origines sont préparés dans le même établissement. L'exigence de telles mesures doit être basée sur les recommandations du Guide sur les données épidémiologiques des infections transmissibles par le sang⁵². La nécessité d'utiliser un équipement dédié dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doit être envisagée.
- 6.15.** Une durée de conservation doit être définie, sur la base des données de stabilité, pour les produits intermédiaires destinés à être stockés.
- 6.16.** Le stockage des produits intermédiaires et finis et l'ensemble des étapes intervenant

⁵² EMEA/CPMP/BWP/125/04

dans leur transport doivent être précisés et enregistrés. Un équipement qualifié et des procédures validées doivent être mis en œuvre.

7. CONTROLE DE LA QUALITE

- 7.1.** Les tests requis pour le dépistage des virus ou autres agents infectieux doivent être déterminés en tenant compte des nouvelles connaissances sur les agents infectieux et de la disponibilité de méthodes appropriées et validées.
- 7.2.** Le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après la séparation du cryoprécipité du mélange de plasma) doit être testé à l'aide de techniques validées, de sensibilité et de spécificité appropriées, et ce, conformément aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne (par ex. n° 0853).

8. LIBERATION DES PRODUITS INTERMEDIAIRES ET FINIS

- 8.1.** Seuls peuvent être libérés les lots provenant de mélanges de plasma testés et s'étant révélés :
- négatifs pour les marqueurs viraux/ anticorps ;
 - conformes aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne, incluant toutes limites spécifiques aux virus ;
 - et conformes aux spécifications approuvées (par exemple celles du Plasma Master File).
- 8.2.** La libération de produits intermédiaires, destinés à une préparation ultérieure au sein du site ou à une livraison vers un site différent, et celle de produits finis doivent être réalisées par la personne qualifiée et en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché approuvée.
- 8.3.** La libération de produits intermédiaires et finis, utilisés dans les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, doit être réalisée par la personne qualifiée, sur la base des normes convenues avec le donneur d'ordre et en conformité aux exigences BPF. A noter qu'il est possible que la conformité aux spécifications des monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne ne soit pas applicable, étant donné que ces produits ne sont pas destinés à une utilisation sur le marché européen.

9. CONSERVATION D'ECHANTILLONS DE MELANGE DE PLASMA

Un mélange de plasma peut être utilisé pour fabriquer plus d'un lot et/ou produit. Les échantillons de référence et les enregistrements correspondants à chaque mélange doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du médicament fini issu du mélange ayant la plus longue durée de conservation.

10. ELIMINATION DES DECHETS

Des procédures écrites doivent être mises en œuvre pour assurer le stockage sûr et documenté ainsi que l'élimination des déchets et produits non conformes et refusés (par exemple, les unités contaminées, celles issues des donneurs infectés, le sang, le plasma, les produits intermédiaires ou finis périmés).

ADDENDUM

A) Il convient de mettre en œuvre les Directives et lignes directrices suivantes ainsi que le cas échéant les mesures prises pour leur transposition :

1. Pour la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins :

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
DIRECTIVE 2002/98/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL	Etablissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.	L'art.2 définit les normes de qualité et de sécurité pour la collecte et le contrôle du sang humain et des composants sanguins, quelle que soit leur destination, et leur transformation, leur stockage et leur distribution, lorsqu'ils sont destinés à la transfusion.
DIRECTIVE 2004/33/CE DE LA COMMISSION	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins.	Définit le contenu de l'information délivrée aux candidats au don de sang et les informations requises des donneurs (Parties A et B, Annexe II), l'admissibilité des donneurs (Annexe III), les conditions de conservation, de transport et de distribution pour le sang et les composants sanguins (Annexe IV), ainsi que les exigences de qualité et de sécurité pour le sang et les composants sanguins (Annexe V).
DIRECTIVE 2005/61/CE DE LA COMMISSION	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves.	Définit les exigences en matière de traçabilité pour les établissements de transfusion sanguine, les donneurs, le sang et les composants sanguins et pour la destination finale de chaque unité, quelle que soit sa destination envisagée. Elle définit aussi les exigences de notification en cas d'incidents et réactions indésirables graves.
DIRECTIVE 2005/62/CE DE LA COMMISSION	portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine	Définit la mise en œuvre des normes et spécifications des systèmes de qualité tels que mentionnés à l'article 47 de la Directive 2001/83/CE

2. Pour la collecte et la soumission réglementaire des données / informations pour le plasma pour fractionnement

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL	Instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	Art. 2 – médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et soit produits industriellement ou fabriqués par une méthode impliquant un procédé industriel, couvrant les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain
DIRECTIVE 2003/63/CE DE LA COMMISSION	Modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ; modifiant l'annexe sur la documentation des médicaments	
DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION	Etablissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain	Art. 1 - principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et pour les médicaments expérimentaux à usage humain
Lignes directrices de l'UE sur les Bonnes pratiques de fabrication	Donnant l'interprétation des principes et lignes directrices relatives aux BPF	
EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rév.1, 15. Nov. 2006	Annexe sur les exigences en matière de données scientifiques pour le Dossier Permanent du Plasma (PMF) Révision 1	
EMEA/CHMP/BWP/548524/2008 Directive EMEA	Directives sur les données épidémiologiques concernant les infections transmissibles par le sang	

B). Autres documents pertinents

Document	Titre	Champ d'application
Recommandation N° R (95) 15 (Conseil de l'Europe)	Guide sur la préparation, l'utilisation et l'assurance de la qualité des composants sanguins	
Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement. Annexe 4 dans : Comité d'experts de l'OMS sur la Standardisation biologique. Cinquante sixième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé 2007 (OMS, Série des rapports techniques n° 941)	Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement	Orientation sur la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement
Recommandations de l'OMS sur les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les établissements de transfusion sanguine		

Référence doit être faite aux révisions les plus récentes de ces documents pour une mise à jour.

B). Autres documents pertinents

Document	Titre	Champ d'application
Recommandation N° R (95) 15 (Conseil de l'Europe)	Guide sur la préparation, l'utilisation et l'assurance de la qualité des composants sanguins	
Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement. Annexe 4 dans : Comité d'experts de l'OMS sur la Standardisation biologique. Cinquante sixième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé 2007 (OMS, Série des rapports techniques n° 941)	Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement	Orientation sur la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement
Recommandations de l'OMS sur les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les établissements de transfusion sanguine		

Référence doit être faite aux révisions les plus récentes de ces documents pour une mise à jour.

LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION

PRINCIPE

1. La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

PLANIFICATION DE LA VALIDATION

2. Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
3. Le PDV doit être un document bref, clair et concis.
4. Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :
 - a) Politique de validation ;
 - b) Structure organisationnelle des activités de validation ;
 - c) Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
 - d) Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
 - e) Planification et programmation ;
 - f) Maîtrise des changements ;
 - g) Référence aux documents existants.
5. Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.

DOCUMENTATION

6. Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en oeuvre des activités de qualification et validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
7. Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.
8. Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation.

QUALIFICATION

Qualification de la conception

9. Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).
10. La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

Qualification de l'installation

11. La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
12. La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
 - b) Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
 - c) Exigences en matière d'étalonnage ;
 - d) Vérification des matériels de construction.

Qualification opérationnelle

13. La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.
14. La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
 - b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du « pire cas » (« worst case »).
15. Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une « libération » officielle des installations, systèmes et équipements.

Qualification des performances

16. La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.
17. La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
 - b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.
18. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)

19. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs doivent être documentés.

VALIDATION DES PROCÉDÉS

Généralités

20. Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.
21. La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
22. Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.
23. Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

Validation prospective

24. La validation prospective doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Brève description du procédé ;
 - b) Résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
 - c) Liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage ;
 - d) Spécifications du produit fini en vue de la libération ;
 - e) Liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
 - f) Contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
 - g) Essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
 - h) Plan d'échantillonnage ;
 - i) Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
 - j) Fonctions et responsabilités ;
 - k) Proposition de calendrier.
25. En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final peut être fabriquée dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'opérations de fabrications effectuées et les phénomènes observés doivent permettre à eux-seuls d'établir le degré normal de variation et des tendances et fournir suffisamment de données aux fins de l'évaluation. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.
26. Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.
27. Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché.

Validation simultanée (ou concomitante)

28. A titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine.
29. La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.
30. Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.

Validation rétrospective

31. La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.
32. La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.
33. La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.
34. Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.
35. En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.

Validation du nettoyage

36. Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.
37. Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi.
38. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage doivent être déterminés.
39. S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du « pire cas » qui tient compte des points critiques.

40. Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode.
41. La méthode consistant à répéter les essais jusqu'à obtention de la propreté adéquate (« test until clean ») n'est pas considérée comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.
42. A titre exceptionnel, des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent être utilisés comme substitut aux substances en tant que telles lorsqu'il s'agit de substances toxiques ou dangereuses.

Maîtrise des changements

43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

Revalidation

45. Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.

GLOSSAIRE

- ANALYSE DES RISQUES

Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.

- MAITRISE DES CHANGEMENTS

Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

- PIRE CAS (« WORST CASE »)

Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.

- PRODUIT SIMULE

Matériel se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, des caractéristiques chimiques (ex. viscosité, taille des particules, pH...etc.) du produit en cours de validation. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être obtenues par un lot de produit placebo.

- QUALIFICATION DE LA CONCEPTION (QC)

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

- QUALIFICATION DE L'INSTALLATION (QI)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

- QUALIFICATION OPERATIONNELLE (QO)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

- QUALIFICATION DES PERFORMANCES (QP)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

- REVALIDATION

Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

- SYSTÈME

Groupe d'équipements concourant à un usage commun.

- VALIDATION DU NETTOYAGE

Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.

- VALIDATION DU PROCÉDE

Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis.

- VALIDATION PROSPECTIVE

Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.

- VALIDATION RETROSPECTIVE

Validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.

- VALIDATION SIMULTANEE (ou CONCOMITANTE)

Validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.

LD.16. CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS

1. CHAMP D'APPLICATION

- 1.1.** La présente ligne directrice énonce des principes concernant la certification par une personne qualifiée et la libération, au sein de la Communauté européenne (CE) ou de l'EEE, des lots de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation.
- 1.2.** Cette ligne directrice vise en particulier les cas dans lesquels différents stades de la production ou de l'analyse d'un lot ont été réalisés dans différents lieux ou par différents fabricants, et ceux dans lesquels un lot de produit intermédiaire ou de produit vrac est divisé en plusieurs lots de produits finis. Elle couvre également la libération des lots importés dans la CE/EEE, qu'il y ait ou non un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers. Ces principes s'appliquent également aux médicaments expérimentaux, sous réserve de dispositions légales particulières et de principes plus spécifiques visés à la ligne directrice 13 du présent guide.
- 1.3.** Il va de soi que la présente ligne directrice ne décrit pas de manière exhaustive toutes les modalités juridiquement acceptables. Elle ne couvre pas non plus la libération des lots par une autorité de contrôle officielle qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément à l'article 11 point 5.4⁵³ et aux articles 109⁵⁴ et 110 de la directive 2001/83/CE modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- 1.4.** Les modalités de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son autorisation de mise sur le marché. Rien, dans cette ligne directrice, ne saurait annuler ces modalités.

2. PRINCIPE

- 2.1.** Chaque lot de produit fini doit être certifié par une personne qualifiée au sein de la CE/EEE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE ou encore pour l'exportation.
- 2.2.** L'objectif de la certification des lots est le suivant :
 - s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle du lot aux exigences de l'AMM, aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication européennes ou des bonnes pratiques de fabrication d'un pays tiers reconnues équivalentes aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle et de toute autre exigence légale pertinente avant sa mise sur le marché ;
 - s'assurer, dans l'éventualité d'un produit défectueux nécessitant une investigation ou un rappel de lot, que la personne qualifiée qui a certifié le lot et les enregistrements correspondants sont facilement identifiables.

3. INTRODUCTION

- 3.1.** La fabrication, y compris les tests de contrôle de la qualité d'un lot de médicaments, s'opère en plusieurs étapes qui peuvent être réalisées dans différents établissements et par différents fabricants. Chaque étape doit être conduite dans le respect de

⁵³ devenu point 4.4 par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 136, 30.4.2004, p34).

⁵⁴ Directive 2002/98/CE du Parlement et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la Directive 2001/83/CE (JO L 33, 8.2.2003, p.30).

l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, des bonnes pratiques de fabrication et de la législation de l'État membre concerné et doit être prise en compte par la personne qualifiée chargée de certifier le lot du produit fini avant sa mise sur le marché.

- 3.2. Toutefois, dans un contexte industriel, une personne qualifiée ne peut généralement pas à elle seule s'impliquer étroitement dans chaque étape de la fabrication. De ce fait, la personne qualifiée chargée de certifier un lot de produit fini peut être amenée à se baser en partie sur l'avis et les décisions d'autres personnes. Au préalable, la personne qualifiée doit s'assurer de la fiabilité des informations fournies par ces personnes, soit par connaissance personnelle, soit par la confirmation par d'autres personnes qualifiées dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.
- 3.3. Le fait que certaines étapes de la fabrication interviennent dans un pays tiers ne supprime pas l'obligation que la production et les contrôles soient conformes à l'autorisation de mise sur le marché, que le fabricant soit autorisé conformément à la législation du pays concerné et que la fabrication respecte des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté européenne.
- 3.4. Certains termes utilisés dans la présente ligne directrice revêtent une signification particulière, dont la définition figure dans le glossaire.

4. GENERALITES

- 4.1. Il est possible que différents stades de la fabrication, de l'importation, des contrôles et du stockage d'un même lot de produit fini avant sa libération se déroulent dans différents établissements. Chaque établissement doit être autorisé dans le cadre d'une ou de plusieurs autorisations de fabrication, et disposer d'au moins une personne qualifiée. Toutefois, quel que soit le nombre d'établissements impliqués, il incombe totalement à la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini avant sa libération de veiller à ce que le lot du produit concerné soit correctement fabriqué.
- 4.2. Il peut arriver que différents lots d'un produit soient fabriqués ou importés et libérés dans différents établissements de la CE/EEE. À titre d'exemple, une autorisation de mise sur le marché communautaire peut mentionner des établissements autorisés à libérer des lots de produits dans plusieurs États membres, de même qu'une autorisation de mise sur le marché nationale peut mentionner plus d'un établissement de libération. Dans cette situation, l'exploitant de l'autorisation de mise sur le marché et chaque établissement autorisé à libérer des lots de produits doivent être en mesure d'identifier l'établissement où chaque lot donné a été libéré ainsi que la personne qualifiée responsable de la certification du lot en question.
- 4.3. La personne qualifiée certifiant un lot de produit fini avant sa libération peut se fonder sur sa connaissance personnelle de toutes les installations et procédures employées, des compétences des personnes concernées et du système de la qualité dans le cadre duquel elles opèrent. Autrement, elle peut se baser sur la confirmation, par une ou plusieurs autres personnes qualifiées, de la conformité des étapes de fabrication intermédiaires dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.

Cette confirmation par d'autres personnes qualifiées doit être documentée et identifier clairement les éléments qui ont été confirmés. Les modalités systématiques établies à cette fin doivent être définies dans un accord écrit.
- 4.4. Un accord doit impérativement être établi dès qu'une personne qualifiée souhaite se baser sur la confirmation d'une autre personne qualifiée. L'accord doit être conforme au chapitre 7 du présent guide. La personne qualifiée assurant la certification du lot de produit fini doit veiller à ce que les modalités de l'accord soient respectées. La

forme de l'accord doit être appropriée à la relation entre les parties ; par exemple, il peut s'agir d'une procédure opératoire standard au sein d'une entreprise ou d'un contrat formel entre différentes entreprises, y compris lorsque celles-ci font partie du même groupe.

- 4.5.** L'accord doit prévoir une obligation pour le fournisseur d'un produit vrac ou intermédiaire de notifier au(x) destinataire(s) chaque déviation, résultat hors normes, non respect des BPF, investigation, réclamation ou tout autre problème devant être pris en compte par la personne qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini.
- 4.6.** Lorsque l'enregistrement de la certification et de la libération des lots est effectué au moyen d'un système informatisé, il importe d'accorder une attention particulière à la ligne directrice 5 du présent guide.
- 4.7.** Un lot de produit fini certifié, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché, par une personne qualifiée dans la CE/EEE n'a pas besoin de faire l'objet d'une nouvelle certification pour autant que celui-ci reste à l'intérieur de la CE/EEE.
- 4.8.** Quelles que soient les modalités particulières prises en matière de certification et de libération des lots, il doit toujours être possible d'identifier et de rappeler immédiatement tous les produits susceptibles de présenter un danger dû à un défaut de qualité dans un lot.

5. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DES PRODUITS FABRIQUÉS DANS LA CE/EEE

- 5.1.** Lorsque l'ensemble des étapes de production et de contrôle s'effectue dans un seul établissement, la conduite de certaines vérifications et de certains contrôles peut être délégué à des tiers, mais il incombe à la personne qualifiée de l'établissement, chargée normalement de certifier le lot de produit fini, d'endosser personnellement la responsabilité de ces étapes dans le cadre d'un système de la qualité défini. Toutefois, cette personne qualifiée peut également se baser sur la confirmation des étapes intermédiaires par d'autres personnes qualifiées de l'établissement qui sont responsables des étapes en question.

- 5.2.** Différentes étapes de la fabrication se déroulent dans différents établissements relevant de la même entreprise.

Lorsque différentes étapes de la fabrication d'un lot se déroulent dans différents établissements relevant de la même entreprise (qu'ils soient ou non couverts par la même autorisation de fabrication) une personne qualifiée doit assumer la responsabilité de chaque étape. La certification du lot de produit fini doit être réalisée par une personne qualifiée de l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication, responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché et qui peut soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes, soit se baser sur la confirmation des étapes antérieures par les personnes qualifiées responsables des étapes en question.

- 5.3.** Certaines étapes intermédiaires de fabrication sont sous-traitées à une autre entreprise.

Une ou plusieurs étapes intermédiaires de la production et du contrôle peuvent être sous-traitées au titulaire d'une autorisation de fabrication d'une autre entreprise. Une personne qualifiée du donneur d'ordre peut se baser sur la confirmation de l'étape considérée par une personne qualifiée du sous-traitant, mais la personne qualifiée du donneur d'ordre est responsable de s'assurer que ce travail est exécuté conformément aux conditions d'un accord écrit. Le lot de produit fini doit être certifié

par une personne qualifiée de l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication et responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché.

- 5.4.** Un lot de produit vrac est conditionné dans différents établissements en plusieurs lots de produit fini libérés dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché nationale lorsque tous les établissements de conditionnement se trouvent dans un même État membre ou dans le cadre d'une autorisation communautaire lorsque les établissements sont répartis entre plusieurs États membres.

- 5.4.1. Une solution consiste à ce qu'une personne qualifiée de l'établissement autorisé fabriquant le lot de produit vrac certifie tous les lots de produit fini avant leur mise sur le marché. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du conditionnement par les personnes qualifiées des établissements de conditionnement.

- 5.4.2. Une autre solution consiste à ce que la certification de chaque lot de produit fini avant sa mise sur le marché soit effectuée par une personne qualifiée du fabricant qui a effectué l'opération de conditionnement final. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de l'ensemble des étapes de fabrication soit se baser sur la confirmation du lot de produit vrac par une personne qualifiée du fabricant de ce lot.

- 5.4.3. Dans tous les cas où le conditionnement est effectué dans différents établissements dans le cadre d'une même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une personne qualifiée du fabricant du lot de produit vrac, d'assumer pleinement la responsabilité de tous les lots de produit fini libérés provenant d'un même lot de produit vrac. Celle-ci est tenue de se tenir informée de tout problème de qualité rapporté sur tout lot de produit fini et de coordonner toutes les mesures rendues nécessaires par un problème concernant le lot de produit vrac.

Dans la mesure où le produit vrac et le produit fini ne portent pas nécessairement le même numéro de lot, un lien documenté doit être établi entre les deux numéros, de façon à pouvoir établir une traçabilité complète.

- 5.5.** Un lot de produit vrac est conditionné dans différents établissements en plusieurs lots de produits finis libérés dans le cadre de différentes autorisations de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une entreprise multinationale détient des autorisations de mise sur le marché nationales pour un produit dans plusieurs États membres ou lorsqu'un fabricant de médicaments génériques achète des produits vrac, puis procède à leur conditionnement et à leur libération dans le cadre de sa propre autorisation de mise sur le marché.

- 5.5.1. Une personne qualifiée du fabricant procédant au conditionnement, qui certifie le lot de produit fini doit, soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du lot de produit vrac par une personne qualifiée du fabricant concerné.

- 5.5.2. Tout problème identifié dans l'un des lots de produit fini et susceptible d'être survenu lors de la fabrication du lot de produit vrac doit être communiqué à la personne qualifiée responsable de la confirmation du lot de produit vrac, qui doit alors prendre toutes les mesures nécessaires à l'égard de l'ensemble des lots de produit fini fabriqués à partir du lot de produit vrac suspecté. Cette disposition doit être définie dans le cadre d'un accord écrit.

- 5.6.** Un lot de produit fini est acheté et libéré par le titulaire d'une autorisation de fabrication conformément à sa propre autorisation de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une entreprise, mettant sur le marché des produits génériques, détient une AMM pour des produits fabriqués par une autre entreprise, achète des produits finis qui n'ont pas été certifiés conformément à sa propre AMM et les certifie dans le cadre de sa propre autorisation, conformément à sa propre AMM.

Dans cette situation, une personne qualifiée de l'entreprise qui achète doit certifier le lot de produit fini avant sa libération. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du lot par une personne qualifiée du fabricant (vendeur).

- 5.7.** Le laboratoire de contrôle de la qualité et l'établissement de production sont titulaires d'autorisations de fabrication différentes.

Une personne qualifiée certifiant un lot de produit fini doit soit assumer personnellement la responsabilité des contrôles du laboratoire, soit se baser sur la confirmation des contrôles et des résultats par une autre personne qualifiée. L'autre laboratoire de contrôle et sa personne qualifiée ne sont pas tenus de se trouver dans le même État membre que l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication libérant le lot. En l'absence d'une telle confirmation, la personne qualifiée doit elle-même connaître personnellement le laboratoire et ses procédures applicables au produit fini à certifier.

6. CONTRÔLE DE LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS EN PROVENANCE D'UN PAYS TIERS

6.1. Généralités

- 6.1.1. L'importation de produits finis doit être réalisée par un importateur, au sens défini dans le glossaire de la présente ligne directrice.
- 6.1.2. Chaque lot de produit fini importé doit être certifié par une personne qualifiée de l'importateur avant d'être libéré en vue de sa vente dans la CE/EEE.
- 6.1.3. A moins qu'un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers soit opérationnel (voir section 7), des échantillons de chaque lot doivent être contrôlés dans la CE/EEE avant la certification du lot de produit fini par une personne qualifiée. Il n'est pas nécessaire que l'importation et les contrôles se déroulent dans le même État membre.
- 6.1.4. Les principes de la présente section sont également applicables dans le cas d'une éventuelle importation de produits intermédiaires et de produits vrac.

6.2. Un lot complet ou la première partie d'un lot de médicaments est importé.

Le lot ou la partie du lot doit être certifié par une personne qualifiée de l'importateur avant sa libération. Cette personne qualifiée peut prendre en compte les résultats des examens, de l'échantillonnage ou des contrôles du lot importé, confirmés par une personne qualifiée d'un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication (au sein de la CE/EEE).

6.3. Une partie d'un lot de produit fini est importée après qu'une autre partie du même lot ait été précédemment importée dans le même établissement ou dans un établissement différent.

- 6.3.1. Une personne qualifiée de l'importateur recevant ultérieurement une autre partie du lot peut tenir compte des contrôles et de la certification réalisés par une personne qualifiée responsable de la première partie du lot. Dans ce cas, la personne qualifiée doit attester, preuve à l'appui, que les deux parties proviennent effectivement du

même lot, que l'autre partie a été transportée dans les mêmes conditions que la première et que les échantillons qui ont été analysés sont représentatifs de l'ensemble du lot.

- 6.3.2. Les conditions visées au paragraphe 6.3.1 ont plus de chances d'être remplies lorsque le fabricant du pays tiers et le ou les importateur(s) de la CE/EEE relèvent de la même organisation opérant dans le cadre d'un système d'assurance de la qualité commun. Lorsque la personne qualifiée ne peut garantir que les conditions visées au paragraphe 6.3.1 sont remplies, chaque partie du lot doit être traitée comme un lot différent.
- 6.3.3. Lorsque différentes parties du lot sont libérées dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une personne qualifiée de l'importateur de la première partie du lot, de s'assurer de la tenue des enregistrements relatifs à l'importation de toutes les parties du lot et de la traçabilité de la distribution de toutes les parties du lot au sein de la CE/EEE. Cette personne doit être informée de tout problème de qualité rapporté sur l'une quelconque des parties du lot et doit coordonner toutes les mesures nécessaires concernant ces problèmes et leur résolution.

Ces dispositions doivent être définies dans le cadre d'un accord écrit entre tous les importateurs concernés.

6.4. Lieu de l'échantillonnage aux fins des contrôles dans la CE/EEE

- 6.4.1. Les échantillons doivent être représentatifs du lot et être contrôlés au sein de la CE/EEE. À cette fin, il peut être préférable de prélever quelques échantillons en cours de fabrication dans le pays tiers. Par exemple, les échantillons destinés aux essais de stérilité gagneraient à être prélevés au cours de l'opération de remplissage. Toutefois, afin qu'ils soient représentatifs du lot après le stockage et le transport, il convient également de prélever des échantillons après réception du lot dans la CE/EEE.
- 6.4.2. Tous les échantillons prélevés dans un pays tiers doivent être expédiés avec le lot qu'ils représentent et dans les mêmes conditions que celui-ci, ou, si ces derniers sont envoyés séparément, il doit être démontré que les échantillons restent représentatifs du lot importé, par exemple en définissant et en contrôlant les conditions de stockage et d'expédition. Lorsque la personne qualifiée souhaite se baser sur le contrôle des échantillons prélevés dans un pays tiers, des raisons techniques doivent justifier cette démarche.

7. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS D'UN PAYS TIERS AVEC LEQUEL LA COMMUNAUTÉ A CONCLU UN ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)

- 7.1. Sauf dispositions contraires précisées dans l'accord, un ARM ne supprime pas l'obligation pour une personne qualifiée de certifier un lot avant sa libération pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE. Toutefois, sous réserve de dispositions particulières dans l'accord considéré, la personne qualifiée de l'importateur peut se baser sur la confirmation du fabricant que le lot a été fabriqué et contrôlé conformément à son autorisation de mise sur le marché et aux BPF du pays tiers et ne doit pas nécessairement répéter la totalité des contrôles. La personne qualifiée peut certifier le lot en vue de sa libération dès lors qu'elle est satisfaite de cette confirmation, que le lot a été transporté dans les conditions requises et qu'il a été réceptionné et stocké dans la CE/EEE par un importateur visé à la section 9.
- 7.2. Les autres procédures, y compris les modalités de réception et de certification des parties de lot à différentes dates et/ou dans différents établissements, doivent être identiques à celles définies à la section 6.

8. OBLIGATIONS COURANTES D'UNE PERSONNE QUALIFIEE

- 8.1.** Avant de certifier un lot préalablement à sa libération, la personne qualifiée doit s'assurer, au regard des principes précités, que les exigences suivantes ont été satisfaites :
- a) le lot et sa fabrication sont conformes aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché (y compris l'autorisation requise pour l'importation, le cas échéant) ;
 - b) le produit a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication ou, dans le cas d'un lot importé en provenance d'un pays tiers, conformément à des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes aux BPF communautaires ;
 - c) les principaux procédés de fabrication et de contrôles ont été validés ; les conditions réelles de production et les enregistrements de fabrication ont été pris en compte ;
 - d) toute déviation ou changement prévu dans la production ou le contrôle de la qualité a été autorisé par les personnes responsables, conformément à un système défini. Tout changement nécessitant une modification de l'autorisation de mise sur le marché ou de fabrication a été notifié à l'autorité concernée et autorisée par celle-ci ;
 - e) tous les examens et contrôles nécessaires ont été pratiqués, y compris tous les prélèvements, examens ou contrôles supplémentaires mis en œuvre en raison de déviations ou de changements prévus ;
 - f) toute la documentation nécessaire en matière de production et de contrôle de la qualité a été finalisée et approuvée par le personnel habilité ;
 - g) tous les audits ont été effectués conformément aux exigences du système d'assurance de la qualité ;
 - h) la personne qualifiée doit en outre tenir compte de tout autre facteur dont elle a connaissance et susceptible d'influer sur la qualité du lot.
- 8.2.** Une personne qualifiée chargée de confirmer la conformité d'une étape de fabrication intermédiaire, telle que décrite au paragraphe 4.3, a les mêmes obligations que celles précitées eu égard à cette étape spécifique, sauf dispositions contraires dans l'accord conclu entre les personnes qualifiées.
- 8.3.** Une personne qualifiée doit en permanence actualiser ses connaissances et son expérience à la lumière des progrès techniques et scientifiques et des changements dans la gestion de la qualité concernant le produit qu'elle doit certifier.
- 8.4.** Lorsqu'une personne qualifiée est appelée à certifier un lot d'un type de produit avec lequel elle n'est pas familiarisée, par exemple lors de l'introduction d'une nouvelle gamme de produits par le fabricant pour lequel elle travaille ou lorsqu'elle commence à travailler pour un autre fabricant, elle doit préalablement s'assurer qu'elle possède les connaissances et l'expérience nécessaires pour satisfaire à ses obligations.

GLOSSAIRE

Certains termes contenus dans cette ligne directrice particulière sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale des bonnes pratiques de fabrication.

- ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)

« Dispositions utiles » prises entre la Communauté et un pays tiers exportateur visées à l'article 51.2 de la directive 2001/83/CE.

- CERTIFICATION DU LOT DE PRODUIT FINI

Certification par une personne qualifiée du fabricant ou de l'importateur, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et/ou contrôlé conformément à la législation en vigueur et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché (dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE), avant sa libération pour la vente ou la distribution.

- CONFIRMATION

Déclaration signée certifiant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément à l'accord écrit passé avec la personne qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. Confirmer et confirmé ont la même signification.

- IMPORTATEUR

Entreprise ou organisme défini à l'article R. 5124-2 2° du CSP et titulaire de l'autorisation d'établissement pharmaceutique visée à l'article L. 5124-3 du CSP ou à l'article 40.3 de la directive 2001/83/CE pour importer des médicaments en provenance de pays tiers.

- LOT DE PRODUIT FINI

En référence au contrôle du produit fini, la définition du lot de produit fini est celle visée à la partie 1 module 3 point 3.2.2.5 de la directive 2001/83/CE3. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération.

- LOT DE PRODUIT VRAC

Lot de produit, d'une taille décrite dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, soit prêt à l'assemblage en conditionnement final, soit en conditionnement primaire prêt à l'assemblage en conditionnement final. (Un lot de produit vrac peut, par exemple, être composé d'une quantité en vrac de produit liquide, de formes pharmaceutiques solides telles que des comprimés ou capsules, ou d'ampoules remplies).

- PERSONNE QUALIFIEE

Lorsque les opérations ont lieu en France, personne qualifiée ou pharmacien délégué visés à l'article L. 5124-2 CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du personne qualifiée, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. 5124-1 CSP.

Dans les autres États membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

LD.17. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE ⁵⁵

1. PRINCIPE

- 1.1. La définition du concept de libération paramétrique présentée dans cette annexe se fonde sur celle proposée par l'Organisation européenne pour la qualité : « système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique ».
- 1.2. La libération paramétrique doit satisfaire aux exigences de base des BPF, ainsi qu'aux annexes et lignes directrices particulières applicables.

2. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE

- 2.1. Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.
- 2.2. La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques, comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF d'une autorité compétente d'un Etat membre de l'Union européenne ou de l'EEE.

3. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE DES PRODUITS STÉRILES

- 3.1. La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que des conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.
- 3.2. En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.
- 3.3. La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.
- 3.4. Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.
- 3.5. La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.
- 3.6. Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains cas, un nouveau produit peut ne présenter qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité, lorsque les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.
- 3.7. Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité axée sur une évaluation de la libération de produits non-stérilisés doit être pratiquée.
- 3.8. Le fabricant doit posséder un historique de conformité aux BPF.

⁵⁵ Arrêté du 10 août 2004.

- 3.9.** L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système d'assurance de la stérilité ou un système semblable, doivent être pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.
- 3.10.** Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présents sur le site de production et de stérilisation.
- 3.11.** La conception et la validation initiale du produit doivent assurer que l'intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.
- 3.12.** Le système de maîtrise des changements doit exiger un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.
- 3.13.** Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.
- 3.14.** Aucune confusion ne doit être possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.
- 3.15.** La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.
- 3.16.** Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :
- le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés ;
 - toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste ;
 - tous les appareils de mesure étaient étalonnés ;
 - le stérilisateur était validé pour la charge traitée
- 3.17.** Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.

GLOSSAIRE

LIBERATION PARAMETRIQUE

Système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique.

SYSTEME D'ASSURANCE DE LA STERILITE

Ensemble des dispositions prises pour assurer la stérilité des produits. En ce qui concerne les produits stérilisés dans leur récipient final, celles-ci incluent généralement les étapes suivantes :

- a) conception du produit ;
- b) connaissance et, si possible, contrôle de la contamination microbienne des matières premières et des substances intervenant dans la fabrication (ex. gaz et lubrifiants) ;

- c) contrôle de la contamination du procédé de fabrication en vue d'éviter l'entrée de micro-organismes et leur prolifération dans le produit. La réalisation de cet objectif passe généralement par le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec les produits, la prévention de la contamination aéroportée par la manipulation dans des salles propres, l'utilisation de délais de contrôle des procédés et, le cas échéant, des opérations de filtration ;
- d) prévention de la confusion entre les flux de produits stériles et non stériles ;
- e) préservation de l'intégrité du produit ;
- f) procédé de stérilisation ;
- g) la totalité du système de qualité, qui englobe la système d'assurance de stérilité, par exemple, la maîtrise des changements, la formation, les procédures écrites, les contrôles libératoires, l'entretien préventif planifié, l'analyse des modes de défaillance, la prévention des erreurs humaines, la validation, l'étalonnage, etc.

LD.18 (Sans objet)

LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE

1. CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE

- 1.1. Cette Ligne Directrice du guide des bonnes pratiques de fabrication 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 modèles des produits finis.
- 1.2. Les exigences spécifiques aux médicaments expérimentaux à usage humain sont décrites dans la Ligne Directrice 13 de ce guide.
- 1.3. Cette annexe contient également des directives concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments faisant l'objet d'importations ou de distributions parallèles.

2. PRINCIPE

- 2.1. Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de 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 en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles 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 modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans la détention d'échantillons supplémentaires.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles 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 modèles 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 modèles de chaque lot de produit fini. 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. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons modèle du produit fini peuvent être acceptés.
- 2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première qui peuvent être évaluées, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, 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 modèles 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.** 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, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. 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 MODÈLES

- 4.1.** L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes 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 modèles 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 modèle 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 disponibles, ou facilement accessibles, 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 actives⁵⁶.

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

⁵⁶ : Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances.

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, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties, en conformité avec le Chapitre 7 du présent guide. 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'Espace Economique Européen : la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie 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 modèles 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 modèles.

7. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS

- 7.1.** Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières doivent être effectués dans l'établissement assurant leur mise en œuvre. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées dans l'établissement où ils sont fabriqués.
- 7.2.** Concernant les produits finis fabriqués dans un pays situé hors de l'Espace Economique Européen :
 - 7.2.1** Dans le cas où il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM), les échantillons de référence peuvent être prélevés et stockés dans le site de fabrication. Ces dispositions doivent être couvertes par un contrat écrit (comme décrit au point 6), établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot du produit importé et le fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen.
 - 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'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons doivent être définies dans 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 MODÈLES – GÉNÉRALITÉS

- 8.1.** Un échantillon modèle doit être représentatif du lot de produit fini tel que distribué dans l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné afin de vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. De préférence, celui-ci doit être conservé 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 (ARM) et que des échantillons de référence sont conservés chez un fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen (chapitre 7.2.2 ci-

dessus), des échantillons modèles doivent être conservés au sein de l'espace Economique Européen.

- 8.3.** Les échantillons modèles 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'Espace Economique Européen, 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 modèles doit être définie dans un contrat écrit entre les parties concernées.
- 9. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES 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, par exemple pour remplacer l'étui ou la notice, alors un échantillon modèle contenant le produit doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement, compte tenu du risque de confusion entre les produits durant le procédé de re-conditionnement. 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 MODÈLES 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 modèles (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 des Etats Membres dans lesquels 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 modèles.
 - 10.3.** Ces exigences s'appliquent aussi dans le cas de la fermeture d'un établissement de fabrication localisé en dehors de l'Espace Economique Européen. 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.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

AGENTS BIOLOGIQUES

Microorganismes, y compris les microorganismes obtenus par ingénierie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non.

ARTICLE DE CONDITIONNEMENT

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

ASSURANCE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (point 1.2.).

BANQUE DE CELLULES

Système de banque de cellules : dans un système de banque de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieur à ce qui est atteint pendant la production de routine.

Banque de cellules primaire : une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70°C.

Banque de cellules de travail : une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

BILAN COMPARATIF

Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

BIOGÉNÉRATEUR

Système clos, comme un fermenteur, dans lequel on place des agents biologiques et certaines substances de façon à permettre la multiplication de ces agents biologiques ou la production d'autres substances par ceux-ci. Les biogénérateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Voir chapitre 1 (point 1.3.).

COMPTE RENDU (ENREGISTREMENT, RELEVÉ)

Voir chapitre 4.

CONDITIONNEMENT

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.

Note : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

CONFINEMENT

Action visant à maintenir un agent biologique ou une autre entité à l'intérieur d'un espace déterminé.

Confinement primaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat. Ce système repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières.

Confinement secondaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail. Ce système repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières. Dans de nombreux cas, il complète l'efficacité du confinement primaire.

CONTAMINATION CROISÉE

Contamination d'un produit par un autre.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (point 1.4.).

CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION

Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

CULTURE DE CELLULES

Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

DOSSIER DE CONDITIONNEMENT DE LOT

Voir chapitre 4.

DOSSIER DE FABRICATION DE LOT

Voir chapitre 4.

ETALONNAGE

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

FABRICANT

Titulaire de l'autorisation de fabrication mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique.

FABRICATION

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants.

INFECTÉ

Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

LOT

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Note : à certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.

Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé".

LOT DE SEMENCE

Système de lot de semence : dans un système de lot de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.

Lot de semence primaire : une culture d'un microorganisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70°C . Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

Lot de semence de travail : une culture d'un microorganisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaire.

MATIÈRE PREMIÈRE

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

MÉDICAMENT

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger

ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

MÉDICAMENT A BASE DE PLANTES

Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux ou des préparations à base de produits végétaux.

MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

On entend par "médicament radiopharmaceutique" tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

NUMÉRO DE LOT

Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

ORGANISME EXOTIQUE

Agent biologique responsable d'une maladie qui n'existe pas dans un pays ou dans une région géographique donnés ou qui fait l'objet, dans ce pays ou cette région géographique, de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication.

PLANTE MÉDICINALE

Plante utilisée en tout ou partie à des fins thérapeutiques.

PLANTE A L'ÉTAT BRUT

Plante médicinale fraîche ou séchée ou parties de celle-ci.

PROCÉDURE

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

PRODUCTION

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

PRODUIT FINI

Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

PRODUIT INTERMÉDIAIRE

Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

PRODUIT VRAC

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

QUALIFICATION

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

QUARANTAINE

Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

RÉCUPÉRATION

Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

RETOUR

Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut de fabrication.

RETRAITEMENT

Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

SAS

Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

SPÉCIFICATION

Voir chapitre 4.

STÉRILITÉ

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée.

SYSTÈME

Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

SYSTÈME INFORMATISÉ

Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

VALIDATION

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi "qualification").

ZONE CONTROLÉE

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D), ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air.

ZONE D'ATMOSPHÈRE CONTROLÉE

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Note : les différentes classes d'environnement sont définies dans la ligne directrice pour la fabrication des médicaments stériles.

ZONE DE CONFINEMENT

Zone construite et utilisée (et équipée d'un système approprié de traitement et de filtration de l'air) de manière à éviter que l'environnement extérieur ne soit contaminé par des agents biologiques provenant de cette zone.

ZONE DE CONFINEMENT D'ATMOSPHÈRE CONTROLÉE

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

FIN DE DOCUMENT



DIRECTION DE L'INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE
26, RUE DESAIX - 75727 PARIS CEDEX 15

ACCUEIL COMMERCIAL : 01 40 15 70 10

N° 2015/12 *bis*