

Projet de transposition du guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante

Objet	
Mise en consultation publique portant sur la traduction de la partie IV des bonnes pratiques de fabrication disponible sur EudraLex.	Du 14 décembre 2018 au 14 février 2019

Ce guide est spécifique aux MTI. D'autres documents, détaillant les exigences de bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, ne s'appliquent pas aux MTI, sauf référence particulière qui y serait faite dans le présent guide.

Table des matières

1		
2		
3	1. INTRODUCTION	6
4	1.1. CHAMP D'APPLICATION	6
5	1.2. PRINCIPES GENERAUX	8
6	2. APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE	9
7	2.1. INTRODUCTION	9
8	2.2. APPLICATION DE L'APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE PAR LES FABRICANTS DE MTI	10
9	2.3. EXEMPLES D'APPLICATION DE L'APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE	12
10	2.3.1. <i>Approche fondée sur le risque relative aux matières premières</i>	12
11	2.3.2. <i>Approche fondée sur le risque relative à la stratégie de contrôle</i>	13
12	2.3.3. <i>Autres aspects pertinents pour les MTI non soumis à une manipulation substantielle</i>	14
13	2.3.4. <i>Autres aspects pertinents pour les MTI expérimentaux</i>	15
14	3. PERSONNEL	16
15	3.1. PRINCIPES GENERAUX	16
16	3.2. FORMATION	16
17	3.3. HYGIENE	17
18	3.4. POSTES CLES	19
19	4. LOCAUX	20
20	4.1. PRINCIPES GENERAUX	20
21	4.2. INSTALLATION MULTI-PRODUITS	21
22	4.2.1. <i>Séparation dans l'espace</i>	21
23	4.2.2. <i>Séparation dans le temps</i>	22
24	4.3. ZONES DE PRODUCTION	23
25	4.3.1. <i>Conception et construction</i>	23
26	4.3.2. <i>Environnement aseptique</i>	24
27	4.3.3. <i>Surveillance de l'environnement</i>	25
28	4.3.4. <i>Évacuations</i>	29
29	4.4. ZONES DE STOCKAGE	29
30	4.5. ZONES DE CONTROLE DE LA QUALITE	29
31	4.6. ZONES ANNEXES	30
32	5. ÉQUIPEMENTS	30
33	5.1. PRINCIPES GENERAUX	30
34	5.2. MAINTENANCE, NETTOYAGE, REPARATION	31
35	6. DOCUMENTATION	32
36	6.1. PRINCIPES GENERAUX	32
37	6.2. SPECIFICATIONS ET INSTRUCTIONS	32
38	6.3. ENREGISTREMENTS/RAPPORTS	35
39	6.4. AUTRE DOCUMENTATION	37
40	6.5. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS	37
41	6.6. TRAÇABILITE	38
42	7. MATIERES PREMIERE DE DEPART ET MATIERES PREMIERES	39
43	7.1. PRINCIPES GENERAUX	39
44	7.2. MATIERES PREMIERES	40
45	7.3. MATIERES PREMIERES DE DEPART	42
46	8. LOT DE SEMENCES ET SYSTEME DE BANQUE DE CELLULES	45
47	9. PRODUCTION	47
48	9.1. PRINCIPES GENERAUX	47
49	9.2. MANUTENTION DES PRODUITS	48

50	9.3. UTILITES	49
51	9.3.1. Eau	49
52	9.3.2. Gaz médicaux	50
53	9.3.3. Vapeur propre	50
54	9.4. PREVENTION DE LA CONTAMINATION CROISEE LORS DE LA PRODUCTION	50
55	9.5. FABRICATION ASEPTIQUE	52
56	9.5.1. Principes généraux	52
57	9.5.2. Validation du procédé aseptique	54
58	9.5.3. Stérilisation	56
59	9.6. AUTRES PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT	56
60	9.7. CONDITIONNEMENT	57
61	9.8. PRODUITS FINIS	58
62	9.9. PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES	59
63	10. QUALIFICATION ET VALIDATION	59
64	10.1. QUALIFICATION DES LOCAUX ET DES EQUIPEMENTS	59
65	10.1.1. Principes généraux	59
66	10.1.2. Étapes du processus de qualification	60
67	10.2. VALIDATION DU NETTOYAGE	62
68	10.3. VALIDATION DU PROCEDE	63
69	10.4. VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE	66
70	10.5. VALIDATION DES CONDITIONS DE TRANSPORT	66
71	11. PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS	67
72	11.1. PRINCIPES GENERAUX	67
73	11.2. PERSONNE QUALIFIEE	67
74	11.3. LIBERATION DES LOTS	69
75	11.3.1. Processus de libération des lots	69
76	11.3.2. Libération des lots avant l'obtention des résultats du contrôle de la qualité	71
77	11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée	72
78	11.4. GESTION DES DEVIATIONS NON PLANIFIEES	73
79	11.5. ADMINISTRATION D'UN PRODUIT NON CONFORME AUX SPECIFICATIONS	74
80	12. CONTROLE DE LA QUALITE	74
81	12.1. PRINCIPES GENERAUX	74
82	12.2. ÉCHANTILLONNAGE	75
83	12.2.1. Principes généraux	75
84	12.2.2. Conservation des échantillons	76
85	12.3. CONTROLE	77
86	12.4. PROGRAMME DE SUIVI DE LA STABILITE	79
87	13. ACTIVITES EXTERNALISEES	79
88	13.1. PRINCIPES GENERAUX	79
89	13.2. OBLIGATIONS DU DONNEUR D'ORDRE	80
90	13.3. OBLIGATIONS DU SOUS-TRAITANT	80
91	14. DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE PRODUITS	80
92	14.1. DEFAUTS QUALITE	80
93	14.2. RAPPELS DE PRODUITS ET AUTRES ACTIONS VISANT A REDUIRE LES RISQUES	82
94	15. MESURES DE CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LES MTI COMPOSES TOUT OU	
95	PARTIE D'OGM	83
96	16. RECONSTITUTION DU PRODUIT APRES LIBERATION DES LOTS	84
97	16.1. ACTIVITES DE RECONSTITUTION	84
98	16.2. OBLIGATIONS DU FABRICANT DES MTI CONCERNANT LES ACTIVITES DE RECONSTITUTION	85
99	17. PRODUCTION AUTOMATISEE DES MTI	85

100	17.1. PRINCIPES GENERAUX	85
101	17.2. ÉQUIPEMENT AUTOMATISE	85
102	17.3. PERSONNEL	87
103	17.4. LOCAUX	87
104	17.5. VALIDATION DE LA PRODUCTION ET DU PROCEDE	87
105	17.6. PERSONNE QUALIFIEE ET CERTIFICATION DES LOTS	87
106	GLOSSAIRE	88
107		

108 1. Introduction

109 1.1. Champ d'application

- 110 1.10. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) est obligatoire pour tous les
111 médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. De même, la fabrication
112 des médicaments expérimentaux doit se conformer aux BPF. Les médicaments de thérapie
113 innovante préparés ponctuellement qui sont administrés à des patients en application de
114 l'article L5121-1 17° du Code de la santé publique (CSP) et ses textes d'application
115 transposant l'article 3, point 7 de la directive 2001/83/CE¹ (dite « exemption hospitalière »)
116 doivent être fabriqués selon des normes de qualité équivalentes à la fabrication des
117 médicaments de thérapie innovante ayant une autorisation de mise sur le marché.
- 118 1.11. L'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007² demande à la Commission de rédiger un guide
119 sur les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante
120 (MTI). La Commission est également habilitée, au titre de l'article 63, point 1 du règlement
121 (CE) n° 536/2014³, à adopter et publier un guide détaillé sur les bonnes pratiques de
122 fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.
- 123 1.12. Ce guide précise les exigences des BPF qui doivent encadrer la fabrication des MTI ayant
124 obtenu une autorisation de mise sur le marché et des MTI utilisés dans un contexte d'essai
125 clinique. Ce guide ne s'applique pas aux médicaments autres que les MTI. En revanche, les
126 lignes directrices détaillées auxquelles font référence le second paragraphe de l'article 47 de
127 la directive 2001/83/CE⁴ et l'article 63, point 1 du règlement (UE) n° 536/2014 ne
128 s'appliquent pas aux MTI, sauf s'il y est fait spécifiquement référence dans les présentes
129 lignes directrices.
- 130 1.13. Dans ce guide, le terme « MTI » s'entend comme faisant référence à la fois aux médicaments
131 de thérapie innovante ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché et aux
132 médicaments de thérapie innovante faisant l'objet d'essais cliniques ou utilisés comme
133 référence dans un essai clinique (médicament expérimental de thérapie innovante). Si des
134 dispositions particulières ne concernent que les médicaments de thérapie innovante ayant
135 obtenu une autorisation de mise sur le marché, le terme utilisé est « MTI autorisé ». Si des
136 dispositions particulières ne concernent que les médicaments expérimentaux de thérapie
137 innovante, le terme utilisé est « MTI expérimental ».
- 138 1.14. Aucune disposition du présent guide (y compris l'approche fondée sur le risque) ne peut être
139 considérée comme constituant une dérogation aux termes de l'autorisation de mise sur le
140 marché ou de l'autorisation d'essai clinique. Il est à noter cependant que des modifications

¹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, 2001 JO L311/67.

² Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L324, 10.12.2007, p.121).

³ Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L158, 27.5.2014, p.1).

⁴ Lignes directrices particulières en annexe du guide des bonnes pratiques de fabrication.

141 non substantielles peuvent être apportées aux procédures et informations figurant dans le
142 dossier du médicament expérimental sans l'accord préalable des autorités compétentes.⁵
143 Dans le présent document, le terme « autorisation d'essai clinique » s'entend comme incluant
144 également les modifications non substantielles ayant été apportées au dossier du
145 médicament expérimental.

146 1.15. Ce guide ne devrait en aucune façon freiner le développement de nouveaux concepts, de
147 nouvelles technologies. Bien que ce document décrit les attentes standards, des approches
148 alternatives peuvent être adoptées par les fabricants, dès lors qu'il est démontré que celles-
149 ci permettent d'atteindre le même objectif. Toute adaptation réalisée doit être compatible
150 avec la nécessité de garantir la qualité, la sécurité, l'efficacité et la traçabilité du produit. En
151 outre, il convient d'insister sur le fait que les termes de l'autorisation de mise sur le
152 marché/d'essai clinique doivent être respectés.

153 Rôle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur

154 1.16. Pour que le fabricant puisse se conformer aux BPF, une coopération entre celui-ci et le
155 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ou dans le cas de MTI expérimentaux, entre
156 le fabricant et le promoteur) est nécessaire.

157 1.17. Le fabricant doit se conformer aux spécifications et instructions fournies par le
158 promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il est de la responsabilité du
159 promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de garantir que les
160 spécifications/instructions soumises au fabricant sont conformes aux termes de l'autorisation
161 d'essai clinique/de mise sur le marché. Toute modification doit être notifiée immédiatement.

162 1.18. Il est important que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/promoteurs
163 communiquent rapidement au fabricant toute information concernant le procédé de
164 fabrication, ainsi que toute information susceptible d'avoir un impact sur la qualité, la
165 sécurité, et l'efficacité du médicament (par exemple, l'historique de lignée cellulaire). La
166 communication de ces informations doit être exhaustive.

167 1.19. De même, les fabricants doivent transmettre au titulaire de l'autorisation de mise sur le
168 marché/promoteur toute information collectée durant les activités de fabrication et
169 concernant la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

170 1.20. Les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur, du fabricant
171 et de l'exploitant, ainsi que les obligations des uns envers les autres, doivent être définies
172 par écrit. Dans le cas des médicaments expérimentaux, l'accord entre le promoteur et le
173 fabricant doit préciser le partage des rapports d'inspection et l'échange d'informations
174 relatives aux problèmes affectant la qualité du produit.

175

⁵ Règlement (UE) n° 536/2014

176 **1.2. Principes généraux**

177 1.21. La qualité joue un rôle majeur dans le profil de sécurité et d'efficacité des MTI. Il est de la
178 responsabilité du fabricant des MTI de garantir la mise en place des mesures appropriées
179 dans le but d'assurer la qualité du produit (« système qualité pharmaceutique »).

180 Système qualité pharmaceutique

181 1.22. Le système qualité pharmaceutique désigne l'ensemble des dispositions prises pour garantir
182 que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

183 1.23. La dimension de l'entreprise mentionnée à l'article L5124-2 du code de la santé publique ou
184 de l'établissement mentionné à l'article L5124-9-1, L4211-9-1, L4211-9-2 et la complexité
185 des activités doivent être prises en compte dans la conception du système qualité
186 pharmaceutique. La direction doit s'impliquer activement afin de garantir l'efficacité du
187 système qualité pharmaceutique. Alors que certains aspects concernent l'ensemble de
188 l'organisation, l'efficacité du système qualité pharmaceutique est à démontrer au niveau du
189 site.

190 1.24. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication constitue une part essentielle du système
191 qualité pharmaceutique. Notamment, il convient de s'assurer, par le biais du système qualité
192 pharmaceutique, que :

193 (i) le personnel est correctement formé et que les responsabilités sont clairement
194 attribuées ;

195 (ii) les locaux et les équipements sont adaptés à l'utilisation prévue et sont correctement
196 entretenus ;

197 (iii) Le système de documentation permet de garantir l'élaboration de spécifications
198 appropriées pour les matières premières, les produits intermédiaires, les produits en
199 vrac et le produit fini, la bonne compréhension du procédé de production et la
200 conservation appropriés des enregistrements ;

201 (iv) le procédé de fabrication permet de garantir l'homogénéité de la production (adapté au
202 stade de développement), la qualité du produit et sa conformité aux spécifications
203 applicables ;

204 (v) il existe un système de contrôle de la qualité indépendant de la production d'un point
205 de vue opérationnel ;

206 (vi) des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés
207 et leur approbation avant mise en oeuvre, en tenant compte des exigences
208 réglementaires (à titre d'exemple, une procédure de variation des dossiers dans le cas
209 des MTI autorisés, ou une procédure d'autorisation de modifications substantielles de
210 l'essai clinique dans le cas des MTI expérimentaux), ainsi que pour l'évaluation de
211 ceux-ci une fois qu'ils sont mis en place ;
212

213 (vii) les défauts qualité et les déviations du procédé sont identifiés dès que possible, leurs
214 causes sont investiguées, et les mesures correctives et/ou préventives appropriées sont
215 prises ; et

216 (viii) des dispositions sont en place pour assurer la traçabilité des MTI, depuis leurs matières
217 premières de départ, et des matières premières identifiées comme critiques.

218 1.25. Il est important d'évaluer de façon continue l'efficacité du système d'assurance qualité. Les
219 résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou comme paramètres critiques
220 doivent être suivis et vérifiés pour s'assurer qu'ils sont cohérents les uns avec les autres. Le
221 fabricant doit mener des auto-inspections dans le cadre du système qualité pharmaceutique
222 en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de
223 proposer les actions correctives et/ou préventives nécessaires. L'auto-inspection et toutes
224 mesures correctives subséquentes doivent faire l'objet de comptes rendus.

225 1.26. Dans le cas des MTI autorisés, des revues qualité produit annuelles doivent être réalisées
226 pour vérifier l'adéquation et la cohérence des procédés existants, afin de mettre en évidence
227 toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et/ou aux procédés.
228 L'étendue de ces revues doit être déterminée en prenant en compte le volume des produits
229 fabriqués et les éventuelles modifications apportées au procédé de fabrication (à savoir, que
230 le contrôle de la qualité doit être plus important dans le cas d'un nombre de lots ou d'une
231 quantité de produit important(e) que dans le cas d'un(e) faible nombre de lots/quantité de
232 produit ; il doit également être plus important lorsque des modifications ont été apportées
233 au procédé de fabrication au cours d'une année que lorsqu'aucune modification n'a été faite).
234 Les revues qualité peuvent être regroupées par type de produit quand cela est
235 scientifiquement justifié.

236 1.27. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont
237 différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en
238 œuvre des actions correctives et/ou préventives.

239 **2. Approche fondée sur le risque**

240 **2.1. Introduction**

241 2.10. Les MTI sont des produits complexes et les risques associés peuvent varier selon le type de
242 produit, la nature/les caractéristiques des matières premières de départ et le niveau de
243 complexité du procédé de fabrication. Il est également reconnu que le produit fini peut
244 impliquer un certain degré de variabilité du fait de l'utilisation de matériels biologiques et/ou
245 d'étapes de manipulation complexes (par exemple, culture cellulaire, manipulations altérant
246 la fonction des cellules, *etc.*). En outre, la fabrication et le contrôle des MTI autologues (et
247 des produits allogéniques dans un contexte de donneur compatible) posent des difficultés
248 spécifiques et les stratégies mises en œuvre pour garantir un haut niveau de qualité doivent
249 être adaptées aux contraintes du procédé de fabrication, aux petites tailles de lots et à la
250 variabilité inhérente à la matière de départ.

251 2.11. Les MTI sont à l'avant-garde de l'innovation scientifique et ce secteur d'activité connaît une
252 évolution technologique rapide qui influe également sur les procédés de fabrication. Par
253 exemple, de nouveaux modèles de fabrication émergent dans le but de répondre aux
254 difficultés spécifiques que posent les MTI (comme la fabrication décentralisée pour les
255 produits autologues). En outre, les MTI sont aussi souvent développés dans un cadre
256 universitaire ou hospitalier relevant de systèmes de qualité différents de ceux généralement
257 exigés pour la fabrication des médicaments classiques.

258 2.12. Par conséquent, pour l'application des exigences des BPF aux MTI, il est nécessaire de
259 reconnaître un certain niveau de flexibilité de façon à ce que le fabricant de MTI puisse
260 mettre en application les mesures les plus appropriées compte tenu des caractéristiques
261 spécifiques du procédé de fabrication et du produit. Cela est d'autant plus important dans le
262 cas des MTI expérimentaux, notamment au cours des premières phases des essais cliniques
263 (phase I et phase I/II), du fait de la connaissance souvent incomplète du produit (son activité
264 par exemple) et de l'amélioration permanente des pratiques (afin d'ajuster le procédé de
265 fabrication en fonction de l'évolution des connaissances relatives au produit).

266 **2.2. Application de l'approche fondée sur le risque par les fabricants de MTI**

267 2.13. L'approche fondée sur le risque s'applique à tous les types de MTI. Elle s'applique de la
268 même façon dans les différents contextes. Les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité
269 des MTI ainsi que la conformité aux BPF doivent être assurés pour tous les MTI, qu'ils aient
270 été mis au point dans un cadre hospitalier, universitaire ou industriel.

271 2.14. Les fabricants sont responsables de la qualité des MTI qu'ils produisent. L'approche fondée
272 sur le risque permet au fabricant de définir les mesures à mettre en place en matière
273 d'organisation, de technique et de structure pour se conformer aux BPF – et de garantir ainsi
274 la qualité – en fonction des risques spécifiques que présentent le produit et le procédé de
275 fabrication. Même si cette approche fondée sur le risque apporte de la flexibilité, elle
276 implique également la responsabilité du fabricant dans la mise en place des mesures de
277 contrôle/réduction du risque nécessaires pour gérer les risques spécifiques liés au produit et
278 au procédé de fabrication.

279 2.15. Les risques liés à la qualité d'un MTI dépendent fortement des caractéristiques biologiques
280 et de l'origine des cellules/tissus, des caractéristiques biologiques des vecteurs (par exemple,
281 capacité de réplication ou transcription inverse) et des transgènes, du niveau et des
282 caractéristiques de la protéine exprimée (pour les produits de thérapie génique), des
283 propriétés d'autres composants non cellulaires (matières premières, matrices) et du procédé
284 de fabrication.

285 2.16. Lors de l'identification des mesures de contrôle/réduction du risque les plus appropriées à
286 chaque cas, le fabricant des MTI doit envisager tous les risques potentiels liés au produit ou
287 au procédé de fabrication sur la base de toutes les informations disponibles. Cela inclut une
288 évaluation des conséquences potentielles sur le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité
289 du produit, ainsi que d'autres risques liés à la santé humaine ou à l'environnement. Lorsque
290 de nouvelles informations pouvant avoir une influence sur le risque sont identifiées, une

291 évaluation doit déterminer si la stratégie de contrôle (c'est-à-dire l'ensemble des mesures de
292 contrôle et de réduction appliquées) est toujours adaptée.

293 2.17. L'évaluation des risques et de l'efficacité des mesures de contrôle/de réduction doit s'appuyer
294 sur l'état actuel des connaissances scientifiques et sur l'expérience accumulée. Enfin, cette
295 évaluation est liée à la sécurité des patients.

296 2.18. Le niveau d'effort et de documentation doit être proportionnel au niveau de risque. Il n'est
297 pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du
298 risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou des procédures internes, par exemple, comme des
299 procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils
300 empiriques et/ou des procédures internes sont également acceptables.

301 2.19. L'application d'une approche fondée sur le risque peut faciliter, sans pour autant occulter,
302 l'obligation pour le fabricant de se conformer aux exigences de la réglementation et de
303 démontrer qu'il est en mesure de gérer de façon adéquate les risques liés au produit/procédé
304 de fabrication. De même, elle ne remplace pas la communication entre le fabricant et les
305 autorités compétentes.

306 MTI expérimentaux

307 2.20. L'application des BPF aux MTI expérimentaux vise d'une part à protéger les personnes se
308 prêtant à la recherche clinique et d'autre part à assurer la fiabilité des résultats de l'essai
309 clinique, notamment en garantissant que le produit est homogène, et que les résultats de la
310 recherche biomédicale ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non
311 satisfaisantes. Ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter
312 de façon adéquate toutes les modifications apportées au médicament expérimental lors de
313 son développement.

314 2.21. Il est important de garantir que les données obtenues durant les premières phases d'un essai
315 clinique puissent être utilisées au cours des phases suivantes de développement. Un système
316 de qualité fonctionnel doit donc être mis en place pour la fabrication des MTI
317 expérimentaux.

318 2.22. La qualité et la sécurité du produit doivent être garanties dès les premières phases de
319 développement. Il est toutefois reconnu que les connaissances sur les procédés sont
320 susceptibles d'évoluer et donc que le niveau d'effort déployé dans la conception et la mise
321 en œuvre de la stratégie destinée à garantir la qualité sera adapté au niveau de développement
322 du produit. Il s'en suit que les procédures de fabrication et les méthodes de contrôle devraient
323 devenir plus détaillées et précises au cours des phases les plus avancées de l'essai clinique.

324 2.23. Tandis que la responsabilité de l'application de cette approche fondée sur le risque incombe
325 au fabricant, il lui est recommandé de solliciter les conseils des autorités compétentes quant
326 à sa mise en œuvre pour les MTI expérimentaux et notamment concernant les premières
327 phases des essais cliniques. L'application de l'approche fondée sur le risque doit être
328 cohérente avec les termes de l'autorisation d'essai clinique. La description du procédé de
329 fabrication et des contrôles de la qualité qui est faite dans le dossier de demande

330 d'autorisation d'essai clinique doit préciser, le cas échéant, la stratégie qualité du fabricant
331 lorsque l'approche fondée sur le risque est appliquée.

332 2.24. Concernant les aspects qui ne sont pas couverts spécifiquement par l'autorisation d'essai
333 clinique, il incombe au fabricant de documenter les raisons pour lesquelles une telle
334 approche est mise en œuvre et de justifier que toutes les mesures prises sont appropriées
335 pour garantir la qualité du produit. Il est rappelé à cet égard que des approches alternatives
336 aux exigences expliquées dans ce guide ne seront acceptables que si elles permettent
337 d'atteindre le même objectif.

338 MTI autorisés

339 2.25. Concernant les MTI autorisés, la mise en application de l'approche fondée sur le risque doit
340 être cohérente avec les termes de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le procédé
341 de fabrication et les contrôles du procédé sont décrits dans la demande d'autorisation de mise
342 sur le marché (ou, le cas échéant, dans une demande de variation du dossier), les
343 caractéristiques spécifiques du produit/procédé de fabrication peuvent être prises en compte
344 pour justifier l'adaptation/l'écart par rapport aux attentes standard. Ainsi, la stratégie visant
345 à définir des restrictions spécifiques qui pourraient exister avec le procédé de fabrication,
346 comprenant les contrôles des matières premières et matières premières de départ, les
347 installations et équipements de fabrication, les tests et critères d'acceptation, la validation du
348 procédé, les spécifications ou les données de stabilité, doit être approuvée dans le cadre de
349 l'autorisation de mise sur le marché.

350 2.26. Concernant les aspects qui ne sont pas couverts spécifiquement par l'autorisation de mise
351 sur le marché, il incombe au fabricant de documenter les raisons pour lesquelles une
352 approche fondée sur le risque est mise en œuvre, et de justifier que toutes les mesures prises
353 sont appropriées pour garantir la qualité du produit. Il est rappelé à cet égard que des
354 approches alternatives aux exigences expliquées dans ce guide ne seront acceptables que si
355 elles permettent d'atteindre le même objectif.

356 **2.3. Exemples d'application de l'approche fondée sur le risque**

357 2.27. Cette section propose une liste non exhaustive d'exemples permettant d'illustrer certaines
358 possibilités ainsi que certaines limites de l'approche fondée sur le risque.

359 **2.3.1. Approche fondée sur le risque relative aux matières premières**

360 2.28. L'application de l'approche fondée sur le risque lors de l'élaboration de la stratégie visant à
361 garantir la qualité des matières premières est décrite au chapitre 7.2.

362 2.29. L'application de l'approche fondée sur le risque impose au fabricant de bien connaître le rôle
363 de la matière première dans le procédé de fabrication et, notamment, les propriétés de ces
364 matières premières qui sont essentielles au procédé de fabrication et à la qualité finale du
365 produit.

366 2.30. En outre, il est important de prendre en compte le niveau de risque de la matière première
367 du fait de ses propriétés intrinsèques (par exemple, des facteurs de croissance par rapport à

368 des milieux simples, des milieux de culture contenant des cytokines par rapport à des
369 milieux de base sans cytokines, une matière première d'origine animale par rapport à du
370 plasma autologue, *etc.*), ou de l'utilisation de cette matière première dans le procédé de
371 fabrication (risque plus élevé si elle entre en contact avec les matières premières de départ).

372 2.31. Enfin, il convient d'évaluer si la stratégie de contrôle (par exemple, la qualification des
373 fournisseurs, la réalisation des tests fonctionnels appropriés, *etc.*) suffit à éliminer les risques
374 ou à les atténuer à un niveau acceptable.

375 **2.3.2. Approche fondée sur le risque relative à la stratégie de contrôle**

376 2.32. Il est admis qu'il ne peut être possible, dans certains cas, de réaliser les contrôles libérateurs
377 sur la substance active ou le produit fini, notamment pour des raisons techniques (par
378 exemple il peut être impossible de réaliser des tests libérateurs sur des composants
379 combinés de certains produits combinés), des restrictions de délais (le produit peut devoir
380 être administré immédiatement après sa fabrication), ou lorsque la quantité de produit
381 disponible se limite à la dose clinique.

382 2.33. Dans ce cas, une stratégie de contrôle appropriée doit être élaborée. Par exemple, les options
383 suivantes peuvent être envisagées :

384 2.34. ° Réaliser des contrôles sur les produits intermédiaires identifiés comme clés (au lieu du
385 produit fini) ou des contrôles en cours de fabrication (au lieu d'un contrôle libérateur par
386 lot), s'il est démontré la pertinence des résultats obtenus lors de ces contrôles au regard
387 des attributs critiques essentiels à la qualité du produit fini.

388 2.35. ° Des analyses en temps réel dans le cas de matières/produits à courte durée de
389 conservation.

390 2.36. ° Une fiabilité accrue de la validation du procédé. Lorsque la rareté des produits ou une
391 courte durée de vie limite les possibilités de contrôle libérateur, une validation renforcée
392 du procédé doit avoir lieu (par exemple, des contrôles additionnels, tels que le dosage de
393 l'activité ou des tests de prolifération peuvent être réalisés après la libération du produit
394 en tant que données support de la validation du procédé). Cette approche peut également
395 être pertinente pour les MTI expérimentaux : bien que la validation du procédé ne soit
396 pas attendue pour les médicaments expérimentaux (*voir* chapitre 10.3), cela peut être
397 utile lorsque les contrôles en cours de fabrication ou libérateurs sont limités ou
398 impossibles.

399 2.37. Il convient d'insister sur le fait que la stratégie de contrôle libérateur doit être appliquée
400 conformément à l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique.

401 2.38. Les exemples suivants peuvent également être pris en compte :

402 2.39. Le test de stérilité du produit fini conformément à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.
403 2.6.1) peut parfois être impossible à réaliser du fait de la quantité insuffisante de produit
404 disponible, ou de l'impossibilité d'attendre le résultat final du test avant de libérer le
405 produit en raison de sa courte durée de conservation ou du besoin médical. Dans ces cas,

406 la stratégie relative à la garantie de stérilité doit être adaptée. Par exemple, l'utilisation de
407 méthodes alternatives permettant d'obtenir des résultats préliminaires, associées à des
408 tests de stérilité réalisés sur du milieu ou sur le produit intermédiaire à des stades
409 pertinents subséquents pourrait être envisagée.

410 2.40. L'utilisation de méthodes microbiologiques alternatives dites rapides peut également être
411 envisagée. Dans ce cas, elles doivent être validées. Par exemple, il peut être accepté de
412 se fier uniquement à des méthodes microbiologiques alternatives selon la Ph. Eur. 2.6.27
413 lorsque les caractéristiques spécifiques du produit et les risques afférents le justifient,
414 sous réserve de démontrer que la méthode est adaptée spécifiquement au produit.

415 2.41. Si les résultats du test de stérilité du produit ne sont pas disponibles lors de la libération,
416 des mesures d'atténuation appropriées doivent être prises, notamment informer le
417 médecin prescripteur (voir chapitre 11.3.2).

418 2.42. Les cellules en suspension ne constituant pas des solutions limpides, il est acceptable de
419 remplacer le test de contamination particulière (particules non-visibles) par un test
420 d'aspect (de couleur par exemple), sous réserve de la mise en place de mesures
421 alternatives comme des contrôles de particules issues des matières (par exemple la
422 filtration des solutions de matières premières) et des équipements utilisés pour la
423 fabrication, ou la vérification de la capacité du procédé de fabrication à générer des
424 produits à faible teneur en particules (simulation à partir d'échantillon sans cellules).

425 2.43. Une dérogation au programme de suivi de la stabilité peut se justifier pour des produits
426 ayant une durée de conservation très courte.

427 **2.3.3. Autres aspects pertinents pour les MTI non soumis à une manipulation substantielle**

428 2.44. Les procédés de fabrication des MTI n'impliquant pas une manipulation substantielle des
429 cellules/tissus sont généralement associés à des risques plus faibles que la fabrication de
430 MTI impliquant des manipulations substantielles complexes. On ne peut toutefois pas
431 déduire que les procédés qui ne portent pas la qualification de « manipulation substantielle »
432 ne présentent aucun risque, notamment si le traitement des cellules implique une longue
433 exposition des cellules/tissus à l'environnement. Par conséquent, une analyse des risques liés
434 au procédé de fabrication spécifique doit être réalisée afin d'identifier les mesures
435 nécessaires pour garantir la qualité du produit.

436 2.45. Dans le but de réduire les contraintes administratives dans l'application des exigences des
437 BPF aux MTI dont le procédé de fabrication n'implique pas de manipulation substantielle,
438 il peut être tenu compte de normes équivalentes appliquées par les fabricants de MTI
439 conformément à d'autres cadres législatifs. Par exemple, les locaux et les équipements
440 dûment validés pour préparer des cellules/tissus destinés à une greffe conformément à des

441 normes jugées comparables à celles qui sont définies dans ce guide⁶ n'ont pas besoin d'être
442 validés à nouveau (pour une opération de fabrication de même type).

443 2.46. Certains éléments des BPF visent cependant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité
444 des MTI mais ne sont pas spécifiquement couverts par d'autres cadres législatifs et, par
445 conséquent, ils doivent respecter les exigences de ce guide, même lorsque le procédé de
446 fabrication n'implique pas de manipulation substantielle. En particulier, les exigences
447 relatives à la caractérisation du produit (en définissant des spécifications adaptées), à la
448 validation du procédé (les attentes spécifiques aux MTI expérimentaux sont décrites dans le
449 chapitre 10.3), aux contrôles de la qualité (conformément aux conditions fixées dans
450 l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique) et à la certification par des personnes
451 qualifiées doivent être respectées.

452 2.47. Les MTI fabriqués et utilisés durant une seule et même intervention chirurgicale ne sont pas
453 exclus du champ de la réglementation relative aux MTI (y compris la conformité aux BPF).

454 **2.3.4. Autres aspects pertinents pour les MTI expérimentaux**

455
456 2.48. Bien que des adaptations jugées pertinentes dans l'application des BPF puissent se justifier
457 dans le cas des MTI expérimentaux, il convient d'insister sur le fait que la qualité, la sécurité
458 et la traçabilité du produit doivent également être garanties dans le cadre d'essai clinique.

459 2.49. Des exemples d'adaptations pouvant être également acceptables dans le cas de MTI
460 expérimentaux sont présentés ci-après :

461 2.50. Tandis que des MTI expérimentaux doivent être fabriqués dans une installation soumise
462 à des exigences relatives à la qualité de l'air conformément aux exigences définies aux
463 chapitres 4.3.2 et 9.5, dans le cas de MTI expérimentaux en phase très précoce/essais
464 de preuve de concept, le produit peut exceptionnellement être fabriqué dans un système
465 ouvert situé dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe A dans un environnement
466 immédiat de classe C si les conditions suivantes (cumulatives) sont remplies :

467 (i) Une évaluation des risques a été réalisée et a montré que les mesures de contrôle
468 mises en œuvre sont adaptées pour garantir la qualité du produit fabriqué. De
469 plus, la stratégie de contrôle doit être décrite dans le dossier relatif au
470 médicament expérimental.

471 (ii) Le produit est destiné à traiter un état qui met la vie du patient en danger lorsqu'il
472 n'existe aucune alternative thérapeutique.

473 (iii) Les autorités compétentes donnent leurs accords (accord des évaluateurs de
474 l'essai clinique et des inspecteurs du site).

⁶ Par exemple, la validation de locaux/équipements utilisés pour préparer des cellules/tissus dans le cadre d'une seule et même intervention chirurgicale dérogatoire prévue à l'article 2, point 2 de la directive 2004/23 ou à des fins de recherche n'est pas considérée comme étant comparable aux normes prévues dans le cadre de ce guide. Ainsi, les locaux et les équipements doivent donc être validés conformément à ce guide, avant d'y fabriquer les MTI.

- 475 2.51. Durant les premières phases de développement clinique (phases I et I/II) au cours
476 desquelles l'activité de fabrication est faible, l'étalonnage, la maintenance, l'audit ou la
477 vérification des installations et des équipements doivent être réalisés selon une
478 fréquence appropriée, qui peut être basée sur une analyse des risques. Le bon
479 fonctionnement de tous les équipements doit être vérifié avant leur utilisation.
- 480 2.52. Le niveau de formalité et de détail de la documentation peut être adapté au stade de
481 développement. Les exigences de traçabilité doivent cependant être appliquées dans
482 leur totalité.
- 483 2.53. Durant les premières phases de développement clinique (phases I et I/II), les
484 spécifications peuvent être basées sur des critères d'acceptation plus larges qui tiennent
485 compte de l'état actuel de la connaissance des risques et comme approuvé par l'autorité
486 compétente ayant autorisé l'essai clinique.
- 487 2.54. Des adaptations possibles concernant la qualification des locaux et des équipements, la
488 validation du nettoyage, la validation du procédé et la validation des méthodes
489 analytiques sont décrites au chapitre 10.

490 **3. Personnel**

491 **3.1. Principes généraux**

- 492 3.10. Le fabricant de MTI doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les
493 qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique au regard des opérations prévues.
- 494 3.11. Tout le personnel impliqué dans la fabrication ou le contrôle d'un MTI doit avoir une parfaite
495 compréhension de ses tâches et responsabilités, y compris une connaissance appropriée du
496 produit pour les tâches qui lui sont assignées.

497 **3.2. Formation**

- 498 3.12. Tout le personnel reçoit une formation sur les principes des BPF qui le concernent ainsi
499 qu'une formation initiale et continue adaptée à ses tâches.
- 500 3.13. Il convient de dispenser une formation initiale (et périodique) spécifique à la fabrication,
501 aux contrôles et à la traçabilité du produit.
- 502 3.14. Il convient d'assurer une formation spécifique à la fabrication aseptique pour le personnel
503 travaillant dans des zones d'atmosphère contrôlée, incluant les bases de la microbiologie.
- 504 3.15. Avant de participer à des opérations de fabrication aseptique de routine, le personnel doit
505 réussir un test de simulation du procédé de fabrication (*voir* chapitre 9.5.2). Une formation
506 concernant les exigences vestimentaires définies au chapitre 3.3 est également nécessaire.
507 La capacité du personnel travaillant dans des zones de classe A/B à se conformer aux
508 exigences vestimentaires doit être réévaluée au moins tous les ans.

- 509 3.16. Une surveillance microbienne du personnel travaillant dans des zones de classe A/B doit
510 être réalisée après les opérations critiques et à la sortie de la zone de classe A/B. Un système
511 de perte d'habilitation du personnel doit être mis en place reposant sur les résultats du
512 programme de surveillance, ainsi que sur d'autres paramètres pouvant être pertinents. En cas
513 de perte d'habilitation, une nouvelle formation/qualification est nécessaire avant que
514 l'opérateur puisse participer à des opérations aseptiques. Il est conseillé que la nouvelle
515 formation/qualification comprenne la réussite à un test de simulation du procédé de
516 fabrication.
- 517 3.17. De plus, une formation appropriée visant à prévenir la transmission des maladies
518 contagieuses issues des matières premières et des matières premières de départ biologiques
519 vers les opérateurs, et vice versa, doit avoir lieu. Le personnel manipulant des organismes
520 génétiquement modifiés (« OGM ») doit bénéficier d'une formation complémentaire afin de
521 prévenir les risques de contamination croisée et les conséquences potentielles sur
522 l'environnement.
- 523 3.18. Le personnel d'entretien et de maintenance doit également recevoir une formation spécifique
524 aux tâches à réaliser, intégrant notamment les mesures permettant d'éviter tout risque relatif
525 au produit, à l'environnement et à la santé.
- 526 3.19. La formation peut être assurée en interne. L'efficacité des formations doit être évaluée
527 régulièrement. Des registres de formation doivent être tenus.

528 **3.3. Hygiène**

- 529 3.20. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Des programmes
530 relatifs à l'hygiène doivent être élaborés.
- 531 3.21. Il est interdit de manger, boire, mastiquer, fumer et stocker de la nourriture ou tout
532 médicament personnel dans la zone de production et de stockage.
- 533 3.22. Tout contact entre les mains de l'opérateur et le produit ou avec toute partie d'un équipement
534 entrant en contact avec les produits doit être évité.
- 535 3.23. Chaque personne entrant dans les zones de fabrication doit porter des vêtements propres
536 adaptés à l'activité de fabrication, et ces vêtements doivent être changés à chaque fois que
537 cela est nécessaire. Des vêtements de protection additionnels et adaptés aux opérations à
538 réaliser (par exemple, des protections pour la tête, le visage, les mains et/ou les bras) doivent
539 être portés le cas échéant.
- 540 3.24. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones
541 de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger l'opérateur et le produit contre tout
542 risque de contamination.
- 543 3.25. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :
- 544 • Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts.
545 Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures

546 adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en
547 vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone
548 d'atmosphère contrôlée.

549 • Classe C : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts.
550 Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison,
551 serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou
552 couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement
553 pas libérer ni fibres ni particules.

554 • Classe A/B : Une cagoule stérile doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant,
555 la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la
556 veste ; un masque et des lunettes de protection stériles doivent couvrir le
557 visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de
558 plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou
559 désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les
560 bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne
561 doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les
562 particules émises par l'opérateur.

563 3.26. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux salles
564 de classe B et C. Un vêtement protecteur propre (stérilisé) (incluant des masques faciaux et
565 des lunettes de protection⁷) doit être fourni à chaque opérateur en zone de classe A/B ; la
566 nécessité de sortir et entrer à nouveau dans la zone d'atmosphère contrôlée pour une étape
567 de fabrication différente ou pour un lot différent doit être déterminée au regard du risque lié
568 à l'activité. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Un
569 contrôle visuel permettant de vérifier l'intégrité des tenues doit avoir lieu lors de la sortie de
570 la zone d'atmosphère contrôlée.

571 3.27. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon
572 à ce qu'il ne se charge pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. En
573 cas de travail en zone confinée, les vêtements de protection doivent être mis au rebut avant
574 de quitter la zone.

575 3.28. Les montres-bracelets, le maquillage et des bijoux doivent être exclus des zones
576 d'atmosphère contrôlée.

577 3.29. Le déplacement du personnel doit être limité afin de réduire au maximum le risque de
578 contamination croisée. En général, le personnel (ou toute autre personne) ne doit pas passer
579 directement d'une zone d'exposition à des micro-organismes vivants, des OGM, des toxines
580 ou à des animaux, vers des zones où sont manipulés d'autres produits, produits inactivés ou
581 organismes différents. Si ce passage est inévitable, des mesures de contrôle appropriées au

⁷ Les lunettes de protection ne sont pas nécessaires lorsque leur utilisation entrave la capacité du personnel à réaliser la tâche qui lui est assignée (par exemple, utilisation d'un microscope).

582 regard du risque doivent être appliquées. Lorsqu'une personne se déplace d'une zone
583 d'atmosphère contrôlée à une autre (de classe différente), des mesures de désinfection
584 appropriées doivent être prises. Il convient de respecter les exigences vestimentaires
585 requises pour la classe concernée.

586 3.30. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, en
587 particulier lors d'opérations aseptiques. Il convient d'éviter l'émission de particules et
588 d'organismes due à des mouvements trop vifs.

589 3.31. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au
590 strict nécessaire. Les audits et les contrôles doivent s'effectuer, dans la mesure du possible,
591 à l'extérieur des zones.

592 3.32. Des mesures doivent être prises pour garantir que le personnel déclare tout état de santé à
593 prendre en compte et pouvant influencer sur la qualité du MTI. Une personne présentant une
594 maladie infectieuse qui pourrait avoir une influence négative sur la qualité du produit, ou
595 présentant des lésions ouvertes sur une partie exposée du corps, ne doit pas participer à la
596 fabrication des MTI.

597 3.33. La surveillance de la santé du personnel doit être proportionnelle aux risques. Si nécessaire,
598 au regard des risques spécifiques liés au produit, le personnel participant à la production, à
599 la maintenance, aux essais et contrôles ainsi qu'aux soins des animaux doit être vacciné.
600 D'autres mesures peuvent être mises en place pour protéger le personnel en fonction des
601 risques connus du produit et des matériels utilisés pour le fabriquer.

602 **3.4. Postes clés**

603 3.34. Par leur rôle essentiel dans le système de qualité, le responsable de production, le
604 responsable du contrôle de la qualité et la personne qualifiée (PQ, cf. glossaire) doivent être
605 nommés par la direction. Dans le cas de MTI contenant des OGM ou constitués d'OGM, la
606 personne responsable de la sécurité biologique doit également être nommée par la direction.

607 3.35. Les rôles et responsabilités des postes clés doivent être clairement définis et diffusés au sein
608 de l'organisation.

609 3.36. Au minimum, le responsable de production prend la responsabilité de s'assurer de la
610 fabrication conformément aux spécifications/instructions applicables, de la qualification et
611 la maintenance des locaux et des équipements utilisés au cours des opérations de fabrication,
612 et s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées. Les responsabilités du
613 responsable du contrôle de la qualité sont détaillées dans le chapitre 12.1 et celles de la
614 personne qualifiée (PQ) sont expliquées dans le chapitre 11.2.

615 3.37. En outre, selon la taille et la structure organisationnelle de l'entreprise, une unité distincte
616 chargée de l'assurance qualité peut être établie. Dans ce cas, les responsabilités du
617 responsable de production et du responsable du contrôle de la qualité sont partagées avec la
618 personne responsable de l'assurance qualité.

- 619 3.38. Les personnes responsables respectivement de la production, du contrôle de la qualité et, le
620 cas échéant, de l'assurance qualité, se partagent certaines tâches en rapport avec la qualité –
621 incluant notamment la conception et la mise en œuvre du système de qualité
622 pharmaceutique et plus précisément la formation, la gestion documentaire, la validation du
623 procédé, la validation des conditions de transport et le procédé de reconstitution (le cas
624 échéant), les contrôles de l'environnement, le contrôle des activités externalisées, et les
625 investigations qualité.
- 626 3.39. Tandis que les fonctions des postes clés peuvent être déléguées à des personnes qui ont les
627 qualifications requises, il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement injustifié dans
628 les responsabilités de ceux-ci.
- 629 3.40. La même personne peut endosser le rôle de la personne responsable du contrôle de la qualité
630 et de la PQ. Il est également possible pour la PQ d'être responsable de la production.
631 Toutefois, la responsabilité de la production et du contrôle de la qualité ne peut pas être
632 assumée par la même personne. Dans des organisations de petite taille, où les équipes sont
633 polyvalentes et formées à la fois aux activités de contrôle de la qualité et de production, il
634 est acceptable que la même personne soit responsable des deux fonctions (production et
635 contrôle de la qualité) concernant différents lots. Pour un lot donné, la responsabilité de la
636 production et du contrôle de la qualité du lot doit être assumée par deux personnes
637 différentes. Par conséquent, il est nécessaire de définir clairement l'indépendance entre les
638 activités de contrôle de la qualité et les activités de production pour un même lot, grâce à
639 des procédures écrites.
640

641 **4. Locaux**

642 **4.1. Principes généraux**

- 643 4.10. Les locaux doivent être adaptés aux opérations à réaliser. Ils doivent être en particulier
644 conçus pour réduire au maximum les contaminations, les contaminations croisées, les
645 risques d'erreur et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.
- 646 4.11. Il est important d'appliquer les principes généraux suivants :
- 647 (i) Les locaux doivent être maintenus propres (l'étape de désinfection doit être réalisée
648 selon des procédures écrites détaillées).
- 649 (ii) Les locaux doivent être entretenus soigneusement, les réparations et l'entretien ne
650 doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.
- 651 (iii) L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés aux
652 activités réalisées et ne pas affecter les MTI ni le bon fonctionnement du matériel.
- 653 (iv) Il convient de prendre des mesures appropriées pour suivre les paramètres
654 environnementaux essentiels.

- 655 (v) Les locaux doivent être conçus et équipés de façon à empêcher au mieux l'entrée des
656 insectes et d'autres animaux.
- 657 (vi) Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non
658 autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent
659 pas être un lieu de passage pour le personnel qui n'y travaille pas. Lorsqu'un tel passage
660 est inévitable, des mesures de contrôle appropriées doivent être prises.
- 661 (vii) La fabrication de produits toxiques, tels que les pesticides et les herbicides, ne doit pas
662 être autorisée dans les zones destinées à la fabrication des MTI.
- 663 4.12. Les locaux doivent être qualifiés pour la production de MTI (*voir* chapitre 10.1).

664 **4.2. Installation multi-produits**

- 665 4.13. La fabrication de MTI dans une installation multi-produits est acceptable si des mesures de
666 maîtrise proportionnelles aux risques sont prises pour éviter les mélanges et contaminations.
667 De plus amples explications sont fournies dans le chapitre 9.4.
- 668 4.14. Il doit être envisagé, sur la base d'une évaluation du risque, d'utiliser une zone dédiée au
669 sein de l'installation pour la fabrication des MTI si le site de fabrication produit des
670 médicaments autres que les MTI.
- 671 4.15. Des zones de production séparées doivent être utilisées pour la fabrication des MTI qui
672 présentent un risque que les mesures opérationnelles et/ou techniques ne permettent pas de
673 contrôler convenablement. En l'absence de zones de production séparées, un nettoyage et
674 une procédure de décontamination approfondis dont l'efficacité a été validée doivent être
675 appliqués avant que toute fabrication ultérieure puisse avoir lieu dans la même zone
676 (séparation dans le temps).
- 677 4.16. Des précautions particulières doivent être prises dans le cas de la fabrication de vecteurs
678 viraux infectieux (par exemple, des virus oncolytiques) : ces activités doivent se dérouler
679 dans une zone séparée.

680 Fabrication concomitante de différents lots/produits

- 681 4.17. Les activités de fabrication concernant des matières premières de départ et/ou des produits
682 finis différents doivent être séparées dans le temps ou dans l'espace.

683 **4.2.1. Séparation dans l'espace**

- 684 4.18. La production concomitante de deux MTI/ou deux lots différents dans la même zone n'est
685 pas acceptable. Des systèmes fermés et confinés peuvent néanmoins être utilisés de la façon
686 suivante pour séparer les activités :
- 687 4.19. (a) L'utilisation de plusieurs isolateurs fermés (ou autres systèmes fermés) dans la même
688 salle au même moment est acceptable, sous réserve que des mesures d'atténuation
689 appropriées soient prises pour éviter toute contamination croisée ou des confusions de

690 matériels, notamment une évacuation séparée de l'air extrait des isolateurs et des
691 contrôles réguliers de l'intégrité de ces isolateurs.

692 4.20. Lorsque deux isolateurs sont utilisés pour manipuler différents vecteurs viraux dans
693 une même salle, la totalité de l'air de cette salle et de l'installation doit être évacuée
694 (c'est-à-dire, pas de recirculation). Dans d'autres cas, la filtration de l'air peut être
695 acceptable. En outre, dans le cas d'une production simultanée de vecteurs viraux, il est
696 nécessaire de prévoir un système clos, séparé et unidirectionnel pour la manipulation
697 des déchets.

698 4.21. (b) La possibilité d'utiliser plus d'un poste de sécurité microbiologique dans la même salle
699 n'est acceptable que si des mesures techniques et organisationnelles effectives sont
700 mises en place pour séparer ces activités (par exemple, la définition stricte des flux de
701 matières et des personnes, pas de croisement dans l'utilisation des équipements d'une
702 même salle, *etc.*). Il convient d'insister sur le fait que l'utilisation simultanée de
703 plusieurs postes de sécurité microbiologiques entraîne des risques supplémentaires et
704 qu'il doit donc être démontré que les mesures prises permettent d'éviter efficacement
705 les risques de confusion ou relatifs à la qualité du produit.

706 4.22. (c) Il est acceptable de réaliser une activité de fabrication dans une zone d'atmosphère
707 contrôlée qui contient un incubateur utilisé pour un lot/produit différent si l'air de
708 l'incubateur est évacué par un système d'extraction séparé. Il convient de veiller tout
709 particulièrement à éviter les confusions.

710 4.23. (d) L'incubation/le stockage simultanés de différents lots dans un même incubateur n'est
711 acceptable que s'ils sont séparés physiquement (par exemple, des cultures cellulaires
712 distinctes dans des récipients fermés). Lors de l'incubation/du stockage simultané de
713 différents lots tel que décrit ci-dessus, le fabricant doit évaluer les risques potentiels et
714 prendre les mesures appropriées pour éviter les confusions de matériels.

715 4.24. Toutefois, l'incubation/le stockage simultané de vecteurs capables de réplication ou de
716 produits dérivés de ceux-ci, ou de matériel infectés et des produits dérivés de ceux-ci
717 avec d'autres matériels/produits n'est pas acceptable.

718 4.25. (e) Compte tenu de leur profil de risque plus faible, la production simultanée de vecteurs
719 non viraux dans des hottes à flux laminaire séparées et placées dans la même salle peut
720 être acceptable si des mesures appropriées visant à éviter les confusions sont prises.

721 **4.2.2. Séparation dans le temps**

722 4.26. L'ensemble de l'installation de fabrication ou une zone de production indépendante peut être
723 dédié à la fabrication d'un produit spécifique sur la base d'une campagne de production
724 suivie d'un processus de nettoyage dont l'efficacité a été validée (*voir* chapitre 10.2).

725

726 **4.3. Zones de production**

727 **4.3.1. Conception et construction**

- 728 4.27. La conception des locaux doit permettre de réaliser la production dans des zones reliées
729 selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon le niveau de propreté
730 requis. De même, la disposition de l'environnement de travail et des équipements et
731 matériels doit être adaptée pour réduire les risques de confusion entre les produits ou leurs
732 constituants, d'éviter les contaminations croisées et de diminuer le risque d'omission ou
733 d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.
- 734 4.28. L'organisation des locaux doit permettre la séparation des flux de matériels et d'équipements
735 utilisés et non stériles et de ceux qui sont stériles. Lorsque ce n'est pas possible, la
736 manipulation des matériels/équipements utilisés et non stériles doit être séparée dans le
737 temps et des mesures de nettoyage appropriées doivent être mises en œuvre.
- 738 4.29. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de
739 traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptées à la fois aux
740 produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 741 4.30. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de
742 réduire au maximum le risque de contamination croisée entre les différentes zones de
743 fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Selon les risques spécifiques liés
744 au produit, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».
- 745 4.31. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses,
746 imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules
747 ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produit de nettoyage et, le cas
748 échéant de désinfectants.
- 749 4.32. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y
750 avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les rebords, les étagères, les placards et le matériel
751 doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être conçues pour éviter ces recoins
752 difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont pas souhaitables pour cette raison.
- 753 4.33. Les faux-plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace
754 supérieur.
- 755 4.34. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins,
756 d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.
- 757 4.35. L'accès aux zones d'atmosphère contrôlée /confinées doit s'effectuer par un sas muni de
758 portes verrouillées ou par des contrôles procédurés et appropriés pour garantir que les portes
759 ne s'ouvrent pas simultanément. Au repos, la dernière partie du sas doit être de la même
760 classe que la zone à laquelle il mène.
- 761 4.36. Afin de réduire au maximum le risque de contamination microbienne et particulière lié aux
762 vêtements de protection des personnels, les vestiaires doivent être conçus en vue de
763 fractionner physiquement les différentes phases liées à l'habillage des personnels,

764 notamment par l'installation de sas. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de
765 l'air filtré. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone
766 d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne
767 doivent être installés que dans la première partie des vestiaires.

768 4.3.2. Environnement aseptique

769 4.37. Les locaux doivent être adaptés aux opérations prévues et doivent être contrôlés de façon
770 adéquate pour garantir un environnement aseptique. Les mesures prises pour garantir un
771 environnement aseptique doivent être adaptées à l'ensemble des risques spécifiques liés au
772 produit et au procédé de fabrication. Une attention particulière est nécessaire lorsqu'il n'y a
773 pas de stérilisation finale du produit fini.

774 Zones d'atmosphère contrôlée

775 4.38. Une zone critique d'atmosphère contrôlée est une zone dans laquelle le produit est exposé
776 aux conditions ambiantes et sa conception doit donc prévoir de garantir des conditions
777 aseptiques. L'air présent à proximité immédiate de la zone critique d'atmosphère contrôlée
778 doit être contrôlé de façon appropriée (environnement immédiat). Les zones critiques
779 d'atmosphère contrôlée doivent être alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité
780 correspondant au niveau de propreté requis. Le niveau approprié de classification de l'air
781 doit être déterminé au regard des risques spécifiques en tenant compte de la nature du produit
782 et du procédé de fabrication, en particulier si la transformation se déroule dans un système
783 ouvert ou fermé (*voir* chapitre 9.5.1).

784 4.39. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la
785 norme ISO 14644-1. Pour procéder à la qualification, il convient de mesurer les particules
786 en suspension dans l'air d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm. Cette mesure doit
787 s'effectuer « au repos » et « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les
788 particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous :

	Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm		
	Au repos (par m ³)	En activité (par m ³)	Classification ISO (au repos/en activité)
Classe			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

789

790

791 4.40. Dans le cadre de la qualification des zones d'atmosphère contrôlée, la charge microbienne
 792 de la salle « en activité » doit être mesurée. Les limites recommandées de contamination
 793 microbiologique pour chaque classe sont les suivantes :

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

794 * Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées moins de 4 heures. Les limites indiquées dans le
 795 tableau s'appliquent également si les boîtes de Pétri sont exposées moins de 4 heures. Ces boîtes
 796 doivent être exposées pendant toute la durée des opérations essentielles et être changées lorsque
 797 cela est nécessaire au-delà de 4 heures.

798 ** Il convient de noter que le résultat attendu pour la classe A est de 0 UFC ; tout résultat
 799 supérieur ou égal à 1 UFC doit donner lieu à une enquête.

800 4.41. La présence de conteneurs et/ou de matériels susceptibles de générer des particules doit être
 801 limitée autant que possible dans les zones d'atmosphère contrôlée.

802 4.42. Le nettoyage et la stérilisation appropriés des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels,
 803 tout comme l'élimination des résidus d'agents nettoyants et désinfectants. La fumigation
 804 peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits
 805 inaccessibles. En cas d'utilisation de désinfectants, il convient de vérifier leur efficacité. Il
 806 convient d'en utiliser plusieurs et de différents types afin d'éviter le développement de
 807 souches résistantes et parvenir à un spectre d'activité de biodécontamination plus large. Les
 808 désinfectants, les détergents et le matériel de nettoyage utilisés dans les zones de classe A
 809 et B doivent être stériles.

810 4.3.3. Surveillance de l'environnement

811 4.43. Le programme de surveillance de l'environnement est un outil important qui permet
 812 d'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination et d'identifier les menaces
 813 spécifiques qui pèsent sur la pureté des produits. Un programme de surveillance de
 814 l'environnement doit comporter les éléments suivants : la contamination par des particules
 815 viables/non viables, les différentiels de pression et, lorsque le procédé le requiert, la
 816 température et l'humidité relative. Les résultats de ce programme de surveillance doivent
 817 être suivis.

818 4.44. Les points de surveillance doivent être déterminés en fonction des risques (par exemple, aux
 819 endroits qui présentent le risque de contamination le plus élevé) et des résultats obtenus lors
 820 de la qualification des locaux.

821 4.45. Le nombre d'échantillons, le volume, la fréquence de surveillance, les limites d'alerte et
 822 d'action doivent être adaptés en tenant compte des risques et de la stratégie globale de

823 contrôle du site. Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas induire un risque de
824 contamination des opérations de fabrication.

825 Surveillance des particules non viables

826 4.46. Les systèmes de surveillance des particules en suspension doivent être établis de façon à
827 obtenir des données pour l'évaluation des risques potentiels de contamination et à garantir
828 un environnement aseptique dans la zone d'atmosphère contrôlée. Une surveillance de
829 l'environnement est également attendue pour les isolateurs et les postes de sécurité
830 microbiologique.

831 4.47. Le niveau de contrôle environnemental des particules non viables et le choix du système de
832 surveillance doivent être adaptés aux risques spécifiques liés au produit et au procédé de
833 fabrication (par exemple, organismes vivants). La fréquence, le volume ou la durée
834 d'échantillonnage, les limites d'alerte et les actions correctives doivent être définis au cas
835 par cas en fonction des risques. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit
836 le même que celui utilisé pour la classification des zones d'atmosphère contrôlée.

837 4.48. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis. Afin d'identifier d'éventuelles
838 dérives préjudiciables au procédé, les seuils d'alerte pour les classes B à D doivent être
839 inférieurs aux seuils d'action, et doivent être basées sur la performance de la zone.

840 4.49. Le système de surveillance doit garantir, lorsque les seuils d'alerte sont dépassés,
841 l'identification rapide de l'événement (par exemple, réglages de l'alarme). En cas de
842 dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures
843 correctives.

844 4.50. Les limites d'action recommandées sont les suivantes :

Classe	Nombre maximal recommandé pour des particules $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Nombre maximal recommandé pour des particules $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	en activité	au repos	en activité	au repos
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Définir une limite basée sur l'évaluation des risques	3 520 000	Définir une limite basée sur l'évaluation des risques	29 000

845 * La valeur de 20 est retenue du fait des limites de détection des équipements de surveillance. La
846 détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules en dessous de cette valeur nécessite
847 une enquête.

848 4.51. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la
849 durée des étapes critiques, y compris pendant le montage des équipements, sauf dans les cas

850 justifiés (par exemple, si des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de
851 détériorer le compteur de particules ou présenter un risque, dû par exemple à des organismes
852 pathogènes vivants). Dans ces cas, la surveillance des opérations de montage des
853 équipements doit être assurée (c'est-à-dire, avant l'exposition du produit au danger). Une
854 surveillance doit également être réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication.

855 4.52. Pour les zones de classe B, il doit y avoir une surveillance particulière durant les étapes
856 critiques, mais celle-ci ne doit pas nécessairement se prolonger pendant toute la durée de
857 l'opération critique. Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un
858 volume de prélèvement adéquats de façon à identifier toute modification du niveau de
859 contamination.

860 4.53. La stratégie de surveillance concernant les zones de classes C et D doit être définie en
861 fonction des risques et notamment de la nature des opérations réalisées.

862 4.54. Lorsqu'aucune opération critique n'est en cours (c'est-à-dire, au repos), un échantillonnage
863 doit être effectué à intervalles réguliers. Au repos, le système de traitement d'air ne doit pas
864 être interrompu, car dans le cas contraire, la zone devrait être à nouveau qualifiée. En cas
865 d'interruption, une évaluation des risques doit être réalisée afin de déterminer les actions qui
866 pourraient être nécessaires compte tenu des activités menées dans les zones concernées (par
867 exemple, une surveillance complémentaire).

868 4.55. Bien qu'elle ne soit pas nécessaire pour la qualification, la surveillance de la concentration
869 en particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ dans les zones de classes A et B est requise dans le cadre de la
870 surveillance de routine, car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. Bien
871 qu'une détection ponctuelle de particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ puisse être erronée, la détection répétée
872 ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et
873 nécessite une enquête. De tels événements peuvent, par exemple, indiquer précocement une
874 défaillance du système de traitement de l'air (chauffage, ventilation et climatisation), de
875 l'équipement de répartition ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes
876 lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

877 Surveillance des particules viables

878 4.56. Des contrôles doivent être faits selon le cas pour déceler la présence de micro-organismes
879 spécifiques dans les salles d'atmosphère contrôlée (par exemple, des levures, moisissures,
880 *etc.*). La surveillance des particules viables est également attendue pour les isolateurs et
881 les postes de sécurité microbiologiques.

882 4.57. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles
883 que l'utilisation de boîte de Pétri, des échantillons volumétrique d'air et des prélèvements
884 de surfaces (par exemple, écouvillons et géloses de contact). Des méthodes de surveillance
885 microbiologiques rapides doivent être envisagées et peuvent être adoptées après validation
886 des locaux.

887 4.58. Une surveillance continue est requise durant les opérations critiques au cours desquelles le
888 produit est exposé à l'environnement. Les surfaces et le personnel doivent faire l'objet

889 d'une surveillance après les opérations critiques. Une surveillance microbiologique
 890 supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production en fonction
 891 des risques.

892 4.59. Les limites maximales recommandées en matière de surveillance microbiologique des
 893 zones d'atmosphère contrôlée sont les suivantes :

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîte de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 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	-

894 * Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées moins de 4 heures. Les limites indiquées dans le
 895 tableau s'appliquent également si les boîtes de Pétri sont exposées moins de 4 heures. Ces boîtes
 896 doivent être exposées pendant toute la durée des opérations essentielles et être changées lorsque
 897 cela est nécessaire au-delà de 4 heures.

898 ** Il convient de noter que le résultat attendu pour la classe A est de 0 UFC ; tout résultat
 899 supérieur ou égal à 1 UFC doit donner lieu à une enquête.

900 4.60. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis. Afin d'identifier d'éventuelles
 901 dérives préjudiciables au procédé, les seuils d'alerte pour les classes B à D doivent être
 902 inférieurs aux seuils d'action, et doivent être basés sur la performance de la zone. Si les
 903 seuils d'action sont franchis, des actions correctives appropriées doivent être prises et
 904 documentées.

905 4.61. En cas de détection de micro-organismes dans une zone de classe A, leur espèce doit être
 906 identifiée et il convient d'évaluer leur impact sur la qualité du produit et sur l'adéquation des
 907 locaux pour les opérations prévues.

908 Pression d'air

909 4.62. La séparation adéquate des zones de travail joue un rôle important dans la prévention des
 910 contaminations. Pour maintenir la qualité de l'air, il est important d'obtenir une circulation
 911 d'air appropriée depuis les zones de propreté plus élevée vers les zones adjacentes de
 912 propreté moins élevée. Il est fondamental que les salles bénéficiant d'un air plus propre
 913 aient un différentiel de pression positif important par rapport aux salles adjacentes ayant un
 914 air moins propre. Ces cascades de pression doivent être définies clairement et surveillées
 915 en continu en utilisant les méthodes appropriées (par exemple, réglage de l'alarme). Les
 916 écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10
 917 à 15 pascals (valeurs guides).

918 4.63. Toutefois, des zones spécifiques peuvent nécessiter une pression négative pour des raisons
 919 de confinement (par exemple, en cas d'utilisation de vecteurs compétents pour la répliation

920 ou de bactéries pathogènes). Dans ce cas, les zones à pression négative doivent être
921 entourées par zone propre de pression positive de classe appropriée.

922 **4.3.4. Évacuations**

923 4.64. Les canalisations doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les
924 systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et décontaminer
925 efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. Les
926 canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais lorsqu'elles se
927 justifient, elles doivent être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.
928 Les fabricants sont tenus de suivre les réglementations locales concernant les risques liés
929 aux déchets présentant un risque biologique.

930 4.65. Les zones d'atmosphère contrôlée de classe A et B ne doivent comporter ni évier ni
931 canalisation d'évacuation.

932 **4.4. Zones de stockage**

933 4.66. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné
934 des différentes catégories de produits : matières premières et de départ, articles de
935 conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés,
936 refusés, retournés ou rappelés.

937 4.67. Les zones de stockage doivent être propres, sèches et maintenues dans des limites
938 acceptables de températures. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises
939 (en matière de température ou d'humidité, par exemple), doivent être spécifiées et
940 contrôlées.

941 4.68. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit être clairement identifiée
942 et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette
943 quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

944 4.69. Des zones distinctes doivent être réservées au stockage des matières et produits rappelés et
945 retournés, sauf si le contrôle de ces derniers s'effectue à l'aide de moyens électroniques. Les
946 matières et produits refusés doivent être stockés dans des zones à accès limité (verrouillées
947 par exemple).

948 4.70. Les matières ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des locaux sûrs et
949 sécurisés.

950 **4.5. Zones de contrôle de la qualité**

951 4.71. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être conçus en vue de leur usage. Ils
952 doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les
953 contaminations croisées lors des tests. Une zone de stockage convenable doit être prévue
954 pour les échantillons et les dossiers.

955 4.72. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de
956 production. Des contrôles en cours de procédé peuvent néanmoins être effectués dans la

957 zone de production, à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour les produits. Le
958 chapitre 12.1 fournit de plus amples détails.

959 **4.6. Zones annexes**

960 4.73. Les zones de repos doivent être séparées des zones de production, de stockage et de contrôle
961 de la qualité. Les sanitaires ne doivent pas communiquer directement avec les zones de
962 production, de stockage et de contrôle de la qualité.

963 4.74. Les locaux qui accueillent les animaux de laboratoire doivent être isolés des zones de
964 production, de conservation et de contrôle de la qualité et disposer d'un accès distinct et
965 d'une installation individuelle de traitement d'air. Des restrictions appropriées relatives au
966 mouvement du personnel et des matériels doivent être mises en place.

967 **5. Équipements**

968 **5.1. Principes généraux**

969 5.10. Le matériel de production et de contrôle doit être adapté à l'usage prévu et ne doit présenter
970 aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas
971 réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité
972 pourrait en être affectée. De plus, les surfaces en contact avec les cellules/tissus doivent
973 être stériles.

974 5.11. Les principaux équipements (par exemple, réacteurs, récipients de stockage) et les
975 installations de production doivent être clairement identifiés pour éviter les mélanges de
976 produits.

977 5.12. Le contrôle d'intégrité des composants des équipements doit être adapté aux risques
978 spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication (par exemple, garantir l'intégrité
979 structurelle durant la congélation et la décongélation).

980 5.13. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination. Les
981 connexions aseptiques qui ne sont pas ultérieurement stérilisées par la vapeur ou réalisées
982 avec un dispositif stérile validé (par exemple, soudeuse à connexion stérile, connecteur
983 aseptique) doivent être effectuées à un poste de travail A dans un local de classe B.

984 5.14. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précisions appropriées
985 aux opérations de production et de contrôle.

986 5.15. Les équipements doivent être qualifiés conformément aux principes du chapitre 10.1.

987 5.16. Le matériel défectueux doit si possible être retiré des zones de production et de contrôle,
988 ou au moins être clairement étiqueté comme tel.

989

990 **5.2. Maintenance, nettoyage, réparation**

991 5.17. Les équipements doivent être entretenus soigneusement :

992 (i) Les équipements doivent être étalonnés, contrôlés ou vérifiés (selon le cas) à
993 intervalles définis pour en garantir le bon fonctionnement. Les vérifications des
994 systèmes informatisés doivent inclure une évaluation de la capacité du système à
995 garantir l'intégrité des données. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être
996 conservés.

997 (ii) Les filtres évents doivent être correctement qualifiés et entretenus, et remplacés à
998 intervalles appropriés (définis en fonction de la criticité du filtre). La qualification
999 peut être effectuée par le fabricant ou par le fournisseur/fabricant du filtre. Lors de
1000 son remplacement, le filtre doit être soumis à un test d'intégrité.

1001 5.18. Le nettoyage et le stockage du matériel doivent être adaptés pour éviter les contaminations.
1002 Des produits nettoyants à usage unique doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les
1003 procédures de nettoyage/décontamination appliquées aux équipements non dédiés et en
1004 contact avec les produits doivent être validées, selon les indications du chapitre 10.2.

1005 5.19. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité
1006 des produits. Dans la mesure du possible, ces opérations doivent être effectuées de
1007 l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Lorsque des opérations de réparation ou de
1008 nettoyage sont en cours dans une zone d'atmosphère contrôlée, la production ne doit pas
1009 être relancée avant d'avoir vérifié que la zone est correctement nettoyée et que le statut
1010 environnemental requis a été rétabli.

1011 5.20. Lorsqu'il est nécessaire de limiter le risque de contamination croisée, le déplacement des
1012 équipements doit être limité. Les équipements ne doivent généralement pas être déplacés
1013 des zones à haut risques vers d'autres zones, ou entre zones à haut risques (par exemple, les
1014 équipements utilisés pour la manipulation de cellules issues de donneurs infectés ou la
1015 manipulation de virus oncolytiques). Quand cela arrive, des mesures appropriées doivent
1016 être prises pour éviter tout risque de contaminations croisées. Le statut de qualification de
1017 l'équipement déplacé doit également être reconsidéré.

1018 **6. Documentation**

1019 **6.1. Principes généraux**

1020 6.10. Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la
1021 qualité et un élément primordial des BPF. L'objectif principal du système documentaire
1022 utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui
1023 affectent directement ou indirectement la qualité des médicaments. Il convient également
1024 de conserver les enregistrements nécessaires à la traçabilité.

1025 6.11. Deux principaux types de documentation sont utilisés pour le système d'assurance qualité :
1026 les spécifications/instructions (dont, le cas échéant, les exigences techniques, procédures
1027 opératoires standardisées et contrats) et les enregistrements/rapports.

1028 6.12. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papiers,
1029 électroniques, photographiques ou enregistrements vidéo.

1030 6.13. Quelle que soit la forme sous laquelle les données sont conservées, des contrôles appropriés
1031 doivent être effectués pour garantir l'intégrité des données, incluant :

1032 (i) La mise en application de mesures visant à protéger les données contre toute perte ou
1033 dommage accidentel, grâce par exemple à des méthodes telles que la duplication ou
1034 sauvegarde et le transfert sur un autre système de stockage.

1035 (ii) La mise en application de mesures visant à protéger les données contre toute
1036 altération ou manipulation non autorisée. Des contrôles physiques et/ou logiques
1037 doivent être mis en place pour limiter l'accès au système informatisé à des personnes
1038 autorisées. Les méthodes appropriées visant à prévenir l'accès non autorisé au
1039 système peuvent inclure, par exemple, l'utilisation de clés, laissez-passer, codes
1040 personnels avec mots de passe, reconnaissance biométrique ou accès restreint aux
1041 équipements informatiques et zones de stockage des données. L'étendue des contrôles
1042 de sécurité dépend de la criticité du système informatique.

1043 (iii) La mise en application de mesures visant à garantir la précision, l'exhaustivité, la
1044 disponibilité et la lisibilité des documents durant toute leur période de conservation.

1045 6.14. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu.

1046 6.15. Lorsque différentes étapes de fabrication se déroulent dans différents endroits sous la
1047 responsabilité de différentes PQ, il est acceptable de conserver des fichiers séparés, limités
1048 aux informations relatives aux activités qui se déroulent à chacun des endroits.

1049 **6.2. Spécifications et instructions**

1050 6.16. Les spécifications concernant les matières premières, matières premières de départ et le
1051 produit fini, ainsi que les instructions de fabrication, visent à garantir la conformité aux
1052 termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, l'homogénéité
1053 du produit (adaptée au stade de développement concerné) et le niveau de qualité requis. Il

- 1054 est ainsi important que les spécifications et les instructions soient correctement
1055 documentées et qu'elles soient claires et suffisamment détaillées.
- 1056 6.17. Les documents contenant des spécifications et instructions (y compris les modifications qui
1057 y sont apportées) doivent être approuvés, signés et datés par les personnes autorisées et leur
1058 date de prise d'effet doit être définie. Des mesures doivent être prises afin de garantir
1059 l'utilisation de la version en vigueur.
- 1060 6.18. Les spécifications et instructions doivent être réévaluées régulièrement pendant le
1061 développement et après obtention de l'autorisation, et elles devront être mises à jour selon
1062 les besoins. Chaque nouvelle version doit prendre en compte les données les plus récentes,
1063 la technologie actuellement utilisée ainsi que les termes de l'autorisation de mise sur le
1064 marché/autorisation d'essai clinique. Elle doit également permettre la traçabilité vis-à-vis
1065 du document précédent.
- 1066 6.19. Les justifications des modifications doivent être enregistrées et les conséquences d'un
1067 changement sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit et, si applicable, sur toutes
1068 études non cliniques en cours ou sur des essais cliniques, doivent être examinées et
1069 documentées.. Il est noté que les modifications apportées aux exigences de fabrication
1070 approuvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises aux
1071 autorités compétentes (variations),⁸ et que ces dernières doivent également approuver les
1072 modifications substantielles apportées au procédé de fabrication d'un MTI expérimental.⁹
- 1073 6.20. Il convient de documenter au moins :
- 1074 (i) Les spécifications des matières premières, notamment :
- 1075 - La description des matières premières, dont la référence au nom choisi et à toute autre
1076 information requise pour éviter les risques d'erreur (par exemple, utilisation de numéro de
1077 codes internes). En outre, pour les matières premières d'origine biologique, il convient de
1078 décrire également l'identifiant des espèces et l'environnement anatomique dont elles sont
1079 issues.
- 1080 - Pour les matières premières critiques (par exemple, sérum, facteurs de croissance,
1081 enzymes (par exemple, trypsine), cytokines), les exigences de qualité visant à garantir
1082 l'adéquation à l'utilisation prévue, ainsi que les critères d'acceptation (*voir* chapitre 7.2).
1083 Les exigences de qualité convenues avec les fournisseurs doivent être conservées (les
1084 attentes pour les MTI expérimentaux sont décrites dans le chapitre 7.2).
- 1085 - Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles, selon le cas (*voir*
1086 chapitres 7.2, 12.2 et 12.3).
- 1087 - Les conditions et la durée maximale de conservation.

⁸ Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L334, 12.12.2008, p.7).

⁹ La définition d'une modification substantielle est prévue à l'article 2.2, point 13 du règlement (UE) n° 536/2014.

- 1088 - Les conditions et précautions de transport.
- 1089 (ii) Les spécifications des matières premières de départ, notamment :
- 1090 - La description des matières premières de départ, dont toute information pertinente requise
1091 pour éviter les risques d'erreur (par exemple, utilisation de numéro de codes internes). Pour
1092 les matières premières de départ d'origine humaine, il convient de décrire l'identifiant du
1093 fournisseur et l'environnement anatomique dont les cellules/tissus/virus sont issus (ou, le
1094 cas échéant, l'identifiant de la lignée cellulaire, une banque de cellules primaires, un lot de
1095 semences).
- 1096 - Les exigences de qualité visant à garantir l'adéquation pour l'utilisation prévue, ainsi que
1097 les critères d'acceptation (*voir* chapitre 7.3). Les contrats et exigences de qualité convenus
1098 avec les fournisseurs doivent être conservés.
- 1099 - Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles (*voir* chapitres 7.3, 12.2
1100 et 12.3).
- 1101 - Les conditions et la durée maximale de conservation.
- 1102 - Les conditions et précautions de transport.
- 1103 (iii) Les spécifications des produits intermédiaires et en vrac doivent être disponibles le cas
1104 échéant, y compris les critères de libération et la durée maximale de conservation.
- 1105 (iv) Les spécifications pour les principaux articles de conditionnement, y compris les critères
1106 de libération.
- 1107 (v) Le cas échéant, les spécifications pour d'autres matériels utilisés dans le procédé de
1108 fabrication et pouvant avoir un impact critique sur la qualité (par exemple, des dispositifs
1109 médicaux utilisés dans un MTI combiné, des matériels et consommables ayant une activité
1110 biologique inhérente par laquelle ils peuvent influencer sur les cellules, comme des billes ou
1111 plaques de culture recouvertes d'anticorps monoclonaux).
- 1112 (vi) La définition du lot. Les produits générés à partir de matières premières de départ
1113 différentes doivent être considérés comme des lots distincts.
- 1114 (vii) Les instructions de fabrication (y compris la description des principaux équipements à
1115 utiliser) et les contrôles en cours de procédé.
- 1116 (viii) Les spécifications des produits finis, notamment :
- 1117 - Le nom/identifiant du produit.
- 1118 - La description de la forme pharmaceutique.
- 1119 - Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles (*voir* chapitres 12.2
1120 et 12.3).
- 1121 - Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation.
- 1122 - Les conditions et précautions de transport et de conservation. Le cas échéant, il
1123 convient de veiller particulièrement aux exigences au stade de la cryoconservation
1124 (par exemple, vitesse de changement de température durant la congélation ou
1125 décongélation) pour garantir la qualité du produit.
- 1126 - La date de péremption.
- 1127 (ix) Le cas échéant, la stratégie de contrôle visant à traiter les cas où les résultats des analyses
1128 relatives aux matières premières de départ, produits intermédiaires et/ou produit fini ne
1129 sont pas disponibles avant la libération du produit (*voir* chapitre 11.3.2).

- 1130 (x) Les instructions relatives au conditionnement pour chaque produit. Il convient de veiller
1131 tout particulièrement à garantir la traçabilité du produit. Il est rappelé que, pour les MTI
1132 autorisés, la séquence d'identification du don attribué par l'établissement ou par un
1133 organisme autorisé au titre de l'article L1243-2 du CSP doit figurer sur le conditionnement
1134 extérieur ou, en l'absence de conditionnement extérieur, sur le conditionnement primaire.
1135 Les articles 11 et 12 du règlement (CE) n° 1394/2007 précisent d'autres exigences
1136 relatives à l'étiquetage.

1137 MTI expérimentaux : dossier de spécifications du produit

1138 6.21. Dans le cas des MTI expérimentaux, le niveau de détail des spécifications et des instructions
1139 doit être adapté au type de produit et au stade de développement. Compte tenu de
1140 l'évolution/amélioration du procédé de fabrication et des contrôles de la qualité des
1141 médicaments expérimentaux, il est important que le niveau de documentation soit suffisant
1142 pour permettre l'identification des caractéristiques spécifiques de chaque lot. Il est
1143 également noté qu'une caractérisation insuffisante du produit peut freiner l'acceptabilité des
1144 résultats de l'essai clinique dans le but d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

1145 6.22. Outre les spécifications et les instructions, lorsque les produits sont mis en insu, le dossier
1146 de spécifications du produit doit contenir la documentation appropriée du système utilisé
1147 pour garantir la mise en insu. Ce système doit garantir et maintenir la mise en insu, tout en
1148 permettant l'identification du produit si nécessaire. L'efficacité des procédures de mise en
1149 insu doit être vérifiée.

1150 6.23. Une copie de l'ordre de fabrication et de l'étiquette approuvée doit être conservée dans le
1151 dossier de spécifications du produit. Comme ce dossier fait généralement l'objet de
1152 modifications, il convient de veiller tout particulièrement, sur l'ordre de fabrication, à
1153 identifier la version à laquelle le fabricant doit se conformer.

1154 6.24. Les informations contenues dans le dossier de spécifications du produit doivent constituer
1155 la base de l'évaluation en vue de la certification et la libération d'un lot donné par la PQ et
1156 cette dernière doit donc pouvoir y accéder.

1157 **6.3. Enregistrements/rapports**

1158 6.25. Les enregistrements apportent la preuve du respect des spécifications/instructions. Les
1159 enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée.
1160 Toute modification apportée à un enregistrement doit être approuvée, signée et datée par les
1161 personnes autorisées.

1162 6.26. Le niveau de documentation évoluera en fonction du produit et du stade de développement.
1163 Les enregistrements doivent permettre la traçabilité complète de l'historique d'un lot. En
1164 outre, les enregistrements/rapports doivent constituer la base de l'évaluation d'un lot donné
1165 en vue de sa certification et libération. Il convient de documenter au moins :

- 1166 (i) Les enregistrements relatifs à la réception pour chaque livraison de matières
1167 premières, matières premières de départ, produit en vrac, produits intermédiaires et

- 1168 articles de conditionnement primaire. Les enregistrements de réception doivent
1169 inclure :
- 1170 - le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients, ainsi que le nom
1171 donné dans l'établissement et/ou son code interne le cas échéant ;
 - 1172 - le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
 - 1173 - le numéro de lot du fournisseur ou de référence ;
 - 1174 - la quantité totale reçue ;
 - 1175 - la date de réception ;
 - 1176 - le numéro unique attribué après la réception ; et
 - 1177 - tout autre commentaire pertinent.
- 1178 (ii) Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué ; il doit
1179 contenir les informations suivantes :
- 1180 - le nom et le numéro de lot du produit ;
 - 1181 - les dates et heures de début, des étapes intermédiaires critiques et de fin de la
1182 production ;
 - 1183 - les quantités et le numéro de lot de chaque matière première de départ ;
 - 1184 - les quantités et le numéro de lot des matières premières critiques ;
 - 1185 - le cas échéant, les quantités et le numéro de lot d'autres matières utilisés dans le
1186 procédé de fabrication et pouvant avoir un impact sur la qualité (par exemple, des
1187 dispositifs médicaux utilisés dans un MTI combiné, des matériels et consommables
1188 ayant une activité biologique inhérente pouvant influencer sur les cellules, des
1189 supports de culture présentant un revêtement d'anticorps monoclonaux) ;
 - 1190 - la confirmation de la réalisation d'un vide de ligne avant le début des opérations
1191 de fabrication ;
 - 1192 - l'identification (par exemple, au moyen d'initiales ou d'un autre système adapté)
1193 de l'opérateur réalisant les étapes critiques et, le cas échéant, de la personne ayant
1194 vérifié ces opérations ;
 - 1195 - un enregistrement des contrôles en cours de fabrication ;
 - 1196 - l'identification de la zone d'atmosphère contrôlée et des principaux équipements
1197 utilisés ;
 - 1198 - le rendement obtenu aux étapes clés de la fabrication ; et
 - 1199 - des notes détaillées portant sur tout problème particulier, avec une autorisation
1200 signée pour chaque déviation aux instructions de fabrication.
- 1201 (iii) Les résultats des contrôles libératoires.
- 1202 (iv) Les enregistrements de la surveillance environnementale.
- 1203 (v) Le programme de suivi de la stabilité conformément au chapitre 12.4 (pour les MTI
1204 autorisés).
- 1205 (vi) Les conclusions des auto-inspections doivent être enregistrées. Les rapports doivent
1206 contenir toutes les observations faites durant les auto-inspections et, le cas échéant,
1207 les mesures correctives proposées. Des comptes rendus concernant les mesures prises
1208 ultérieurement doivent également être élaborés.
- 1209 6.27. Toute déviation doit être enregistrée et investiguée, et les mesures correctives appropriées
1210 prises.

1211 **6.4. Autre documentation**

- 1212 6.28. Les politiques et procédures doivent être correctement documentées pour être appliquées
1213 par le fabricant dans le but de préserver la qualité du produit, notamment :
- 1214 (i) La qualification des locaux et des équipements.
 - 1215 (ii) La validation du procédé de fabrication (les attentes pour les MTI expérimentaux sont
1216 décrites au chapitre 10.3).
 - 1217 (iii) La validation des méthodes analytiques.
 - 1218 (iv) La maintenance et l'étalonnage des équipements.
 - 1219 (v) Les procédures de nettoyage.
 - 1220 (vi) La surveillance de l'environnement.
 - 1221 (vii) Les investigations relatives aux déviations et non-conformités.
 - 1222 (viii) Les procédures de traitement des réclamations et des rappels.
- 1223 6.29. Des cahiers de route doivent être tenus pour les équipements utilisés lors des opérations
1224 critiques de fabrication et de contrôles.
- 1225 6.30. La documentation relative aux politiques et procédures citées ci-dessus doit être adaptée au
1226 stade de développement. La documentation consacrée aux essais cliniques de phases I
1227 et I/II peut être plus limitée, mais elle doit être complétée au cours des étapes ultérieures du
1228 développement.
- 1229 6.31. Un état des lieux des établissements pharmaceutiques (« Site Master File ») doit être
1230 constitué pour chaque site impliqué dans la fabrication de MTI autorisés. Cet état des lieux
1231 doit contenir une description très détaillée des locaux, des activités réalisées sur le site et
1232 du système de qualité mis en œuvre.¹⁰

1233 **6.5. Archivage des documents**

- 1234 6.32. Sans préjudice au chapitre 6.6, les dossiers de lot (c'est-à-dire les documents contenus dans
1235 le dossier de fabrication de lot, les résultats des contrôles libératoires ainsi que, le cas
1236 échéant, toutes données concernant des déviations relatives au produit) doivent être
1237 conservés un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans
1238 après la certification du lot par la PQ, le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des
1239 médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après
1240 l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a
1241 été utilisé.
- 1242 6.33. Certaines données appartenant au dossier de lot peuvent être conservées dans un dossier
1243 séparé, à condition d'être rapidement disponibles et liées sans équivoque au lot concerné.

¹⁰ Les fabricants de MTI peuvent suivre les principes édictés dans les Notes Explicatives sur la préparation d'un « site master file » publiées dans EudraLex, Volume 4 (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf).

1244 6.34. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la
1245 validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans
1246 l'autorisation de mise sur le marché, doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur.
1247 Toutefois, il est acceptable de retirer certains documents (tels, par exemple, les données
1248 brutes de validation ou de stabilité) dès lors que les données auxquelles ils se rapportent
1249 ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce
1250 retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences à l'archivage des dossiers
1251 de lot.

1252 **6.6. Traçabilité**

1253 6.35. Il convient de créer un système qui permette le suivi ascendant et descendant des
1254 cellules/tissus contenus dans les MTI durant toute la fabrication, depuis le don jusqu'à la
1255 livraison du produit fini au destinataire. Un tel système, qui peut être manuel ou
1256 électronique, doit être mis en place dès le début de la fabrication des lots destinés à un usage
1257 clinique.

1258 6.36. Conformément à l'article 15 du règlement 1394/2007, les informations relatives à la
1259 traçabilité doivent également concerner les matières premières et toutes les substances
1260 entrant en contact avec les cellules ou les tissus. Cette section décrit le type et la quantité
1261 de données que les fabricants de MTI doivent générer et conserver.

1262 6.37. Le fabricant doit garantir la conservation des données suivantes au moins 30 ans après la
1263 date de péremption du produit, à moins que l'autorisation de mise sur le marché prévoie une
1264 durée plus longue :

1265 (i) La séquence d'identification du don attribuée par un établissement ou organisme autorisé
1266 au titre de l'article L1243-2 du code de la santé publique. Pour les cellules et les tissus
1267 non couverts par la directive 2004/23/CE¹¹ ou la directive 2002/98/CE¹² tels que, par
1268 exemple, les lignées cellulaires ou banques de cellules situées en dehors de l'UE, les
1269 informations permettant l'identification du donneur doivent être conservées..

1270 (ii) Le code interne (ou autre système d'identification du produit) est généré par le fabricant
1271 pour identifier sans équivoque les tissus/cellules utilisés comme matières premières de
1272 départ tout au long du procédé de fabrication jusqu'à la libération du lot. Le fabricant doit
1273 garantir que le lien entre l'identification du produit et la séquence d'identification du don
1274 puisse toujours être établi. Pour les matières premières de départ non couvertes par la
1275 directive 2004/23/CE ou la directive 2002/98/CE, il convient de s'assurer que le lien entre
1276 l'identification du produit et la séquence d'identification peut toujours être établi.

¹¹ 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 humains (JO L102, 7.04.2004,p.48).

¹² Directive 2002/98 du Parlement européen 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).

- 1277 (iii) L'identifiant (dont le numéro de lot) des matières premières critiques et autres substances
1278 entrant en contact avec les cellules ou les tissus, utilisées comme matières premières de
1279 départ et susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité du MTI (par exemple, les réactifs
1280 d'origine biologique, les structures synthétiques et biologiques, les matrices). Pour les
1281 matières biologiques, l'identification du fournisseur, des espèces et de l'environnement
1282 anatomique dont ils sont issus doit être décrites.
- 1283 (iv) Le cas échéant, l'identifiant (dont le numéro de lot) de toutes les substances actives
1284 contenues dans les MTI.
- 1285 6.38. En cas d'utilisation de cellules xénogéniques comme matière première de départ, les
1286 informations relatives à l'identification de l'animal donneur doivent être conservées 30 ans.
- 1287 6.39. Les données de traçabilité doivent être conservées en tant que documents pouvant faire
1288 l'objet d'un audit ou d'une inspection. Elles peuvent être conservées en dehors du dossier
1289 de lot, à condition d'être rapidement disponibles et liées sans équivoque au médicament
1290 concerné. Le système d'archivage doit garantir un accès rapide aux données de traçabilité
1291 notamment dans le cas où un patient présenterait des effets indésirables.
- 1292 6.40. Par le biais d'un accord écrit, la responsabilité de l'archivage des données de traçabilité peut
1293 être transférée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur.

1294 **7. Matières première de départ et matières premières**

1295 **7.1. Principes généraux**

- 1296 7.10. La qualité des matières premières de départ et des matières premières est un élément
1297 essentiel à prendre en compte dans la production de MTI. Il convient de veiller tout
1298 particulièrement à éviter toute contamination et à réduire autant que possible la variabilité
1299 des matières premières de départ et des matières premières. Les spécifications relatives au
1300 produit (telles que celles des monographies de la pharmacopée, autorisation de mise sur le
1301 marché/autorisation d'essai clinique), dicteront si, et à quel stade, les substances et matières
1302 peuvent avoir un certain niveau de biocharge ou si elles doivent être stériles. Avant de les
1303 introduire dans le procédé de fabrication, il convient de vérifier leur conformité aux
1304 exigences requises.
- 1305 7.11. L'utilisation d'agents antimicrobiens peut être nécessaire pour réduire la biocharge associée
1306 à l'obtention de tissus et cellules vivants. L'utilisation d'agents antimicrobiens ne remplace
1307 pas les exigences de fabrication aseptique. Lorsque des agents antimicrobiens sont utilisés,
1308 ils doivent être éliminés dès que possible, à moins que leur présence dans le produit fini
1309 soit spécifiquement prévue dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai
1310 clinique (par exemple, des antibiotiques faisant partie de la matrice du produit fini). De
1311 plus, il est important de garantir que les antibiotiques ou agents antimicrobiens n'entraînent
1312 pas d'interférences avec les tests de stérilité et qu'ils ne soient pas présents dans le produit

1313 fini (sauf si c'est spécifiquement prévu dans l'autorisation de mise sur le
1314 marché/autorisation d'essai clinique).¹³

1315 **7.2. Matières premières**

1316 7.12. Les matières premières doivent être de la qualité appropriée à l'utilisation prévue. Il
1317 convient en particulier de démontrer que la fertilité des milieux de culture est adaptée à
1318 l'utilisation prévue.

1319 7.13. Dans la mesure du possible, les matières premières utilisées dans la fabrication des MTI
1320 doivent tenir compte de la *Pharmacopée Européenne. 5.2.12, chapitre général sur les*
1321 *matières premières d'origine biologique pour la production des médicaments à base de*
1322 *cellules et des médicaments de thérapie génique*. Bien que les matières premières doivent
1323 être de qualité pharmaceutique, il est reconnu, dans certains cas, que seules des matières
1324 premières de qualité destinée à la recherche sont disponibles. Les risques inhérents à
1325 l'utilisation de matières de qualité destinée à la recherche doivent être connus (incluant les
1326 risques liés à la continuité d'approvisionnement dans le cas d'une fabrication de médicament
1327 en plus grande série). En outre, il convient de garantir que ces matières premières sont
1328 adaptées à l'utilisation prévue, y compris et si opportun, par la réalisation de contrôles (par
1329 exemple, test fonctionnel, test de sécurité).

1330 7.14. Des spécifications doivent être définies pour les matières premières, comme indiqué dans
1331 le chapitre 6.2. Dans le cas des matières premières critiques, les spécifications doivent
1332 inclure des exigences de qualité visant à garantir qu'elles correspondent à l'utilisation
1333 prévue, ainsi que des critères d'acceptation. Concernant les MTI autorisés, ces exigences de
1334 qualité doivent être convenues avec le(s) fournisseur(s) (« spécifications convenues »).
1335 Concernant les MTI expérimentaux, les spécifications techniques relatives aux matières
1336 premières critiques doivent être définies avec les fournisseurs lorsque cela est possible.
1337 L'évaluation visant à définir si une matière première spécifique est critique doit être faite
1338 par le fabricant (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le
1339 marché) au regard des risques spécifiques. Les décisions prises doivent être documentées.
1340 Les spécifications doivent couvrir les aspects relatifs à la production, aux tests et aux
1341 contrôles, ainsi que les autres aspects liés à la manipulation et à la distribution le cas
1342 échéant. Les spécifications définies doivent être conformes aux termes de l'autorisation de
1343 mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

1344 7.15. Le fabricant de MTI doit vérifier la conformité des matières fournies aux spécifications
1345 approuvées. Le niveau de surveillance et les contrôles supplémentaires réalisés par le
1346 fabricant doivent être proportionnels aux risques inhérents par chacune des matières. Le
1347 certificat d'analyse du fournisseur peut être suffisant si tous les risques sont dûment pris en
1348 compte et que des mesures sont prises pour éliminer ces risques ou les limiter à un niveau
1349 acceptable (qualification des fournisseurs par exemple). Pour des matières premières

¹³ Le chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée européenne sur l'essai de stérilité décrit l'utilisation de substances de neutralisation pour les produits contenant des antibiotiques.

- 1350 autorisées comme médicaments dans l'UE (par exemple, des cytokines, de l'albumine
1351 humaine, des protéines recombinantes), le certificat d'analyse du fournisseur n'est pas
1352 nécessaire. Lorsqu'ils sont disponibles, l'utilisation de médicaments autorisés doit être
1353 privilégiée.
- 1354 7.16. Le risque de contamination des matières premières d'origine biologique tout au long de la
1355 chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière à la
1356 sécurité virale et microbienne et à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). La
1357 conformité à la dernière version de la note explicative concernant la réduction du risque de
1358 transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments
1359 à usage humain et vétérinaire est requise.¹⁴ Lorsqu'il existe un risque potentiel de
1360 contamination par des mycoplasmes associé à une matière première, le fabricant du MTI
1361 doit filtrer la matière avant de l'utiliser (filtre 0,1 µm), à moins que le fournisseur de la
1362 matière première certifie que celle-ci a été contrôlée et ne contient pas de mycoplasmes.
- 1363 7.17. Le risque de contamination lié à d'autres matières entrant en contact direct avec les
1364 équipements de fabrication ou le produit (tels que les milieux utilisés pour les tests de
1365 simulation du procédé et les lubrifiants susceptibles d'entrer en contact avec le produit) doit
1366 également être pris en compte.
- 1367 7.18. Les matières premières conservées dans la zone de stockage doivent être correctement
1368 étiquetées. Les étiquettes destinées aux matières premières critiques doivent comporter au
1369 moins les informations suivantes :
- 1370 (i) la désignation du produit et la référence interne (le cas échéant) ;
1371 (ii) un numéro de lot attribué à la réception ;
1372 (iii) les conditions de stockage ;
1373 (iv) le statut de la matière première (par exemple, en quarantaine, en cours d'analyse,
1374 libéré, rejeté) ;
1375 (v) une date limite d'utilisation ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.
- 1376 7.19. En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des
1377 informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur
1378 l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, des codes-barres) est
1379 autorisée.
- 1380 7.20. Seules doivent être utilisées les matières premières dont la libération a été autorisée par la
1381 personne responsable du contrôle de la qualité.

¹⁴ Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMA/410/01 rév. 3)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf
(mise à jour selon les besoins).

1382 7.21. Le fabricant de MTI doit prendre les mesures appropriées pour garantir la traçabilité des
1383 matières premières critiques afin de faciliter le rappel des produits, si nécessaire.

1384 **7.3. Matières premières de départ**

1385 7.22. Le don, l'obtention et le contrôle de cellules et tissus humains utilisés comme matières
1386 premières de départ doivent être conformes à la réglementation nationale transposant la
1387 directive 2004/23/CE. Pour le sang et les composants sanguins, la conformité à la
1388 réglementation nationale transposant la directive 2002/98/CE relative au don, à l'obtention
1389 et au contrôle doit être assurée. L'agrément, ou l'autorisation délivré au fournisseur de
1390 matières premières de départ tel que prévu par les dispositions précitées doit être vérifié.

1391 7.23. Lorsque des cellules/tissus utilisés ne sont pas couverts par la directive 2004/23/CE ou, le
1392 cas échéant, la directive 2002/98/CE (par exemple, des lignées cellulaires/banques de
1393 cellules situées en dehors de l'UE, ou des cellules obtenues avant l'entrée en vigueur de ces
1394 directives), le fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation
1395 de mise sur le marché) doit prendre les mesures appropriées pour garantir leur qualité,
1396 sécurité et traçabilité, conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le
1397 marché/autorisation d'essai clinique.

1398 7.24. Le fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise
1399 sur le marché) doit définir des exigences de qualité applicables aux matières premières de
1400 départ (spécifications) qui doivent être définies avec le(s) fournisseur(s). Ces spécifications
1401 doivent couvrir les aspects relatifs à la production, aux tests et au contrôle, à la conservation
1402 ainsi que les autres aspects liés à la manipulation et la distribution le cas échéant. Selon les
1403 caractéristiques du produit, des tests supplémentaires peuvent être nécessaires par rapport
1404 à ceux prévus par les dispositions nationales transposant la directive 2004/23/CE (ou, le cas
1405 échéant, la directive 2002/98/CE). Les spécifications doivent être conformes aux termes de
1406 l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

1407 7.25. Le fabricant de MTI doit vérifier la conformité des matières fournies aux spécifications
1408 approuvées. Le niveau de surveillance et les contrôles supplémentaires réalisés par le
1409 fabricant doivent être proportionnels aux risques posés par chacune des matières.

1410 7.26. Il n'est pas nécessaire que le fabricant de MTI soumette les établissements de transfusion
1411 sanguine et de tissus autorisés et inspectés conformément à la directive 2002/98/CE ou à la
1412 directive 2004/23/CE à des audits supplémentaires concernant la conformité aux exigences
1413 prévues en matière de don, obtention et contrôle par les législations nationales des États
1414 membres dans lesquels se situent les établissements de transfusion sanguine ou de tissus. Il
1415 est cependant recommandé que les accords passés entre le fabricant de MTI et
1416 l'établissement de transfusion sanguine ou de tissus prévoient la possibilité pour le fabricant
1417 de réaliser un audit de cet établissement. En outre, si les spécifications définies prévoient
1418 des exigences qui impliquent que l'établissement de transfusion sanguine ou de tissus
1419 exerce d'autres activités que celles autorisées et inspectées par l'autorité compétente
1420 conformément à la directive 2002/98/CE ou à la directive 2004/23/CE (par exemple, des
1421 contrôles supplémentaires), une surveillance de ces exigences supplémentaires doit être
1422 assurée.

- 1423 7.27. Outre les spécifications applicables aux matières premières de départ, l'accord entre le
1424 fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur
1425 le marché) et le fournisseur (y compris les établissements de transfusion sanguine et de
1426 tissus) doit prévoir des dispositions claires concernant le transfert d'informations
1427 concernant les matières premières de départ, et en particulier les résultats des tests réalisés
1428 par le fournisseur, les données de traçabilité et la transmission des informations sur la santé
1429 du donneur qui pourraient être connues après la distribution des matières premières de
1430 départ et avoir un impact sur la qualité ou la sécurité des MTI fabriqués à partir de celles-
1431 ci.
- 1432 7.28. Le risque de contamination des matières premières de départ d'origine biologique tout au
1433 long dans la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention
1434 particulière à la sécurité virale et microbienne et à l'encéphalopathie spongiforme
1435 transmissible (EST). La conformité à la dernière version de la note explicative concernant
1436 la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes
1437 animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire est requise.
- 1438 7.29. Seules doivent être utilisées les matières premières de départ dont la libération a été
1439 autorisée par la personne responsable du contrôle de la qualité.
- 1440 7.30. Lorsque les résultats requis pour la libération des matières premières de départ prennent du
1441 temps (par exemple, pour le test de stérilité), il peut être permis d'utiliser les matières
1442 premières de départ avant que les résultats des contrôles ne soient disponibles. Le risque lié
1443 à l'utilisation d'une matière potentiellement défectueuse et l'impact potentiel de celle-ci sur
1444 d'autres lots doivent être clairement évalué et compris. Dans ce cas, le produit fini ne doit
1445 être libéré que si les résultats de ces contrôles sont satisfaisants, à moins que des mesures
1446 de réduction des risques appropriées soient prises (*voir* également chapitre 11.3.2).
- 1447 7.31. Les matières premières de départ conservées dans la zone de stockage doivent être
1448 correctement étiquetées. Les étiquettes doivent comporter au moins les informations
1449 suivantes :
- 1450 (i) la désignation du produit et la référence interne (le cas échéant) ;
1451 (ii) un numéro de lot attribué à la réception ;
1452 (iii) les conditions de stockage ;
1453 (iv) le statut de la matière de départ (par exemple, en quarantaine, analyse en cours, libéré,
1454 rejeté) ;
1455 (v) une date limite d'utilisation ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.
- 1456 7.32. En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des
1457 informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur
1458 l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, des codes-barres) est
1459 autorisée.

1460 Transformation des matières premières de départ

1461 7.33. La qualité des MTI dépend de la qualité des matières premières de départ. Les cellules et
1462 tissus d'origine humaine doivent être conformes aux exigences prévues en matière de don,
1463 d'obtention et de contrôle par la directive 2004/23/CE ou, le cas échéant, par la
1464 directive 2002/98/CE. Leur transformation/fabrication doit se dérouler dans un
1465 environnement BPF.

1466 7.34. Toutefois, si des étapes telles que le lavage ou la conservation sont nécessaires pour rendre
1467 disponibles les cellules/tissus, elles peuvent se dérouler au sein de l'établissement de
1468 transfusion sanguine ou de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L1243-2
1469 selon les exigences de la décision du Directeur général de l'ANSM définissant les règles
1470 de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la
1471 distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

1472 7.35. De façon exceptionnelle, il peut être accepté que la fabrication d'un MTI débute à partir de
1473 cellules ou tissus ayant déjà subi des étapes initiales de transformation/fabrication en dehors
1474 d'un environnement de BPF, s'il est impossible de les remplacer par des matières conformes
1475 aux BPF. L'utilisation de cellules ayant déjà été séparées/isolées et conservées en dehors
1476 d'un environnement BPF en vue de la fabrication d'un MTI doit rester exceptionnelle et elle
1477 n'est possible que si une analyse de risque est réalisée pour identifier les contrôles requis
1478 afin de garantir la qualité de la matière de départ. La responsabilité générale de la qualité,
1479 et de son impact sur le profil de sécurité et d'efficacité du produit, incombe au fabricant de
1480 MTI (et/ou, le cas échéant, au promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le
1481 marché), même si les activités ont été externalisées. La libération de ces cellules/tissus pour
1482 être utilisés dans le procédé de fabrication doit être autorisée par la personne responsable
1483 du contrôle de la qualité après que leur qualité et sécurité aient été vérifiées. En outre, les
1484 autorités compétentes doivent approuver la stratégie de contrôle dans le cadre de
1485 l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai
1486 clinique.

1487 7.36. Dans le cas de l'utilisation de vecteurs ou plasmides nus comme matières premières de
1488 départ dans la fabrication de médicaments de thérapie génique, les principes des BPF
1489 s'appliquent dès le système de banque utilisé pour la fabrication du vecteur, ou dès les
1490 plasmides utilisés pour le transfert des gènes.

1491 Aspects complémentaires relatifs aux cellules et tissus xénogéniques :

1492 7.37. L'utilisation de cellules/tissus xénogéniques dans la fabrication de MTI implique des
1493 risques complémentaires de transmission de pathogènes connus et inconnus aux humains,
1494 notamment le risque potentiel d'introduction de nouvelles maladies infectieuses. La
1495 sélection des animaux donneurs doit donc faire l'objet d'un contrôle rigoureux. Les animaux
1496 sources/donneurs doivent être en bonne santé, exempts d'agent pathogène spécifique (SPF)
1497 et élevés dans des conditions SPF, ce qui inclut la surveillance de leur santé. L'animal
1498 source/donneur doit avoir été élevé en captivité (installation barrière) spécialement prévue
1499 à cet effet. Il n'est pas acceptable d'utiliser dans la fabrication de MTI des cellules et tissus
1500 xénogéniques provenant d'animaux sauvages ou d'abattoirs. De même, des cellules et tissus
1501 des animaux fondateurs ne doivent pas être utilisés.

- 1502 7.38. Des mesures appropriées doivent être prises pour identifier et prévenir les événements
1503 pouvant affecter la santé des animaux sources/donneurs, les installations ou le statut de SPF
1504 des animaux sources/donneurs. Outre le respect de la réglementation régissant les
1505 encéphalopathies spongiformes transmissibles, d'autres agents adventices dangereux
1506 concernant ces animaux (maladies zoonotiques, maladies d'origine animale) doivent être
1507 surveillés et enregistrés. Des conseils auprès de spécialistes doivent être obtenus afin de
1508 définir le programme de surveillance.
- 1509 7.39. Les cas de maladies survenant dans le troupeau doivent faire l'objet d'investigations,
1510 notamment pour les animaux en contact les uns avec les autres, utilisés pour un usage
1511 continu (pour la fabrication, comme sources de matières premières de départ ou de matières
1512 premières, pour le contrôle de la qualité et le contrôle de sécurité). Les décisions prises
1513 doivent être documentées. Une procédure rétrospective doit être mise en place précisant le
1514 processus de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament
1515 d'origine biologique dans lesquels ont été utilisés ou incorporés les cellules/tissus issus de
1516 ces animaux est impacté. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau
1517 contrôle des échantillons de réserve provenant des collectes antérieures du même animal
1518 donneur (lorsque ceci est applicable) afin d'établir quel est le dernier don négatif.
- 1519 7.40. La période d'interruption des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux
1520 sources/donneurs doit être documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du
1521 programme pour des périodes définies.

1522 **8. Lot de semences et système de banque de cellules**

- 1523 8.10. Il est recommandé que le système de lots de semences/banques de cellules mères (MCB) et
1524 de travail (WCB) soit utilisé pour les produits allogéniques qui ne nécessitent pas de
1525 compatibilité entre le donneur et le patient. Toutefois, la création de lots de
1526 semences/banques de cellules n'est pas obligatoire.
- 1527 8.11. Si des lots de semences ou banques de cellules, incluant les banques de cellules mères et de
1528 travail, sont utilisés, ils doivent être établis dans des conditions appropriées, notamment
1529 conformes aux BPF telles qu'elles sont prévues dans ce guide. Cela inclut un environnement
1530 convenablement contrôlé afin de protéger le lot de semences et la banque de cellules ainsi
1531 que le personnel qui les manipule. Durant la création du lot de semences et de la banque de
1532 cellules, aucun autre matériel vivant ou infectieux (par exemple, virus, lignées cellulaires
1533 ou souches cellulaires) ne doit être manipulé simultanément dans la même zone.
- 1534 8.12. Le nombre de générations (doublements, passages) doit être conforme aux spécifications
1535 de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 1536 8.13. Pour les stades précédant la création de la banque de semence ou cellules initiales, la
1537 documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants
1538 utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité
1539 du produit (par exemple, réactifs d'origine biologique), depuis leur approvisionnement
1540 initiale et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable.

- 1541 8.14. Toutefois, il est reconnu que les informations disponibles sur les lots de semences et les
1542 banques de cellules établies par le passé (c'est-à-dire avant l'entrée en vigueur du
1543 règlement 1394/2007) peuvent ne pas être complètes. L'utilisation de matières premières
1544 de départ issues de tels lots de semences/banques de cellules ne peut être acceptée que dans
1545 des cas exceptionnels et à condition qu'elles s'accompagnent d'une caractérisation étendue
1546 afin de compenser les informations manquantes. En outre, les autorités compétentes doivent
1547 approuver la stratégie dans le cadre de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur
1548 le marché/autorisation d'essai clinique.
- 1549 8.15. Le contrôle de sécurité et la caractérisation de la banque de cellules sont importants pour
1550 l'homogénéité des lots et pour éviter une contamination par agents pathogènes adventices.
1551 Les lots de semences et banques de cellules doivent être conservés et utilisés de façon à
1552 réduire au maximum les risques de contamination (par exemple, stockés dans la phase
1553 vapeur de l'azote liquide dans des conteneurs scellés) et d'altération. Les mesures de
1554 contrôles pour le stockage de différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le
1555 même équipement doivent empêcher le mélange et de prendre en considération la nature
1556 infectieuse des matières afin de prévenir toute contamination croisée.
- 1557 8.16. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et maintenus à une
1558 température appropriée. Un inventaire des stocks doit être conservé. La température de
1559 stockage doit être surveillée en continue et les valeurs enregistrées. En fonction de la
1560 criticité, des systèmes d'alarme doivent être envisagés. Lorsque de l'azote liquide est utilisé,
1561 son niveau doit être surveillé. Tout écart par rapport aux limites définies, ainsi que les
1562 actions correctives et préventives mises en place doivent être enregistrés.
- 1563 8.17. Suite à la création des banques de cellules mères et de banques de cellules de travail, de lot
1564 de semence virale primaire et des lots de semence de travail, des procédures de quarantaine
1565 et de libération doivent être suivies. La preuve de la stabilité et de la capacité de
1566 récupération des semences et des banques doit être documentée et les enregistrements
1567 doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances. Dans le cas des
1568 MTI expérimentaux, une approche progressive est possible. Ainsi, les données de stabilité
1569 préliminaires (par exemple, depuis les premières phases du développement ou depuis les
1570 modèles cellulaires adéquats) doivent être disponibles avant que le produit ne soit utilisé
1571 dans un essai clinique, et les données de stabilité doivent être élaborées concomitamment à
1572 l'avancée de l'essai clinique.
- 1573 8.18. Les conteneurs retirés de l'unité de cryoconservation ne peuvent y être réintroduits que s'il
1574 puisse être documenté que les conditions adéquates ont été maintenues.
- 1575 8.19. L'accès aux banques de cellules doit se limiter au personnel autorisé.
- 1576 Stock de cellules
- 1577 8.20. Les produits à base de cellules sont souvent obtenus à partir d'un stock de cellules issu d'un
1578 nombre limité de passages. Contrairement au système des banques de cellules mères et de
1579 travail, le nombre de cycles de production à partir d'un stock de cellules est limité par le
1580 nombre d'aliquotes obtenues après expansion et ne couvre pas la durée de vie totale du

1581 produit. Les modifications du stock de cellules (y compris l'introduction de cellules de
1582 nouveaux donneurs) doivent être prévues dans l'autorisation de mise sur le
1583 marché/autorisation d'essai clinique et les conditions qui y sont fixées doivent être
1584 respectées.

1585 8.21. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks ainsi fractionnés à
1586 différents emplacements de façon à réduire au maximum les risques de perte totale. Les
1587 contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les
1588 paragraphes précédents.

1589 8.22. Lorsque des stocks de cellules sont utilisés, la manipulation, le stockage et la libération des
1590 cellules doivent s'effectuer conformément aux principes définis ci-dessus pour les banques
1591 de cellules.

1592 Les stocks/banques de cellules et stocks de semences virales créés en dehors des conditions
1593 de BPF avant l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007

1594 8.23. La création de nouveaux stocks/banques de cellules et stocks de semences virales doit se
1595 conformer aux BPF. De façon exceptionnelle et sur justification, il pourrait être accepté
1596 d'utiliser des stocks/banques de cellules et des stocks de semences virales générées avant
1597 l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007 sans se conformer pleinement aux BPF. Dans
1598 ce cas, une analyse des risques doit être réalisée pour identifier les exigences de contrôle
1599 nécessaires afin de garantir la qualité de la matière de départ. Dans tous les cas, la
1600 responsabilité générale de la qualité, et de son potentiel impact sur le profil de sécurité et
1601 d'efficacité du produit, incombe au fabricant des MTI et/ou, le cas échéant, au promoteur
1602 ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

1603 8.24. L'utilisation de matières premières de départ issues de stocks/banques de cellules et de
1604 stocks de semences virales générés avant l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007 en
1605 dehors des conditions de BPF doit être approuvée par les autorités compétentes dans le
1606 cadre de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai
1607 clinique.

1608 **9. Production**

1609 **9.1. Principes généraux**

1610 9.10. Les opérations de production, y compris le remplissage, le conditionnement et, le cas
1611 échéant, la cryoconservation, doivent suivre des procédures clairement définies visant à
1612 garantir la qualité du produit et la reproductibilité (en fonction du stade de développement
1613 du produit), et pour respecter les exigences établies dans les autorisations de fabrication et
1614 de mise sur le marché/d'essai clinique correspondantes.

1615 9.11. Dans le cas des MTI expérimentaux, la connaissance et la compréhension du produit
1616 peuvent être incomplètes, notamment durant les premières phases des essais cliniques
1617 (phases I et I/II). Il est donc reconnu que le procédé de fabrication (dont les contrôles de la
1618 qualité) peut nécessiter des adaptations avec une connaissance plus approfondie du procédé.

1619 Au cours des premières phases du développement, il est essentiel de contrôler et
1620 documenter scrupuleusement le procédé de fabrication. Ce dernier ainsi que les contrôles
1621 de la qualité deviennent de plus en plus précis à mesure que le développement avance.

1622 9.12. Les procédés de fabrication et les stratégies de contrôle doivent être révisés régulièrement
1623 et améliorés si nécessaire. Bien que cela s'applique tout particulièrement durant les
1624 premières phases des essais cliniques, il est également important de tenir compte des étapes
1625 nécessaires permettant de réduire la variabilité du procédé et de renforcer la reproductibilité
1626 aux différents stades du cycle.

1627 9.13. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de
1628 préparation, il convient de démontrer l'applicabilité de la méthode. Les effets des
1629 modifications apportées durant la production sur la qualité du produit fini et de la
1630 reproductibilité (en fonction du stade de développement du produit) doivent être pris en
1631 compte avant leur mise en œuvre. Toute modification de formule ou de méthode de
1632 fabrication doit être traitée conformément aux principes définis dans le chapitre 6.2.

1633 9.14. Il convient d'éviter tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures dans la mesure
1634 du possible. En cas d'écart, celui-ci, doit être approuvé par écrit par le responsable désigné
1635 (après avoir évalué son impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité), avec la personne
1636 qualifiée le cas échéant. Les écarts doivent être analysés dans le but d'en identifier la cause
1637 principale et de mettre en œuvre des mesures correctives et préventives, le cas échéant.

1638 **9.2. Manutention des produits**

1639 9.15. Toutes les manutentions de produits (comme lors de la réception et de la mise en
1640 quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage et du conditionnement)
1641 doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites, et si
1642 nécessaire, enregistrées. La stratégie de contrôle doit être adaptée aux risques.
1643

1644 9.16. La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison.
1645 Les exigences spécifiques concernant les matières premières et de matières premières de
1646 départ sont décrites dans le chapitre 7. Pour les autres produits, il est acceptable de se fier
1647 à la documentation fournie par des tierces parties (par exemple, le fournisseur) si tous les
1648 risques sont dûment connus et que des mesures appropriées sont mise en œuvre pour
1649 éliminer ces risques ou les limiter à un niveau acceptable (qualification des fournisseurs par
1650 exemple). Un contrôle d'identité et/ou un essai d'identification doivent être réalisés quand
1651 cela est nécessaire.

1652 9.17. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine physiquement
1653 ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à
1654 leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.

1655 9.18. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être libérés par la
1656 personne responsable du contrôle de la qualité avant de pouvoir être utilisés en production,
1657 après vérification de leur conformité aux spécifications applicables.

- 1658 9.19. Les matériels et produits doivent être stockés dans des conditions appropriées afin de
1659 garantir leur qualité et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une
1660 rotation des stocks. Il convient de veiller tout particulièrement à prendre des mesures
1661 appropriées visant à éviter tout mélange de produits autologues et autres produits
1662 spécifiques (à savoir, des produits destinés à des patients spécifiques).
- 1663 9.20. À tout moment au cours de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac,
1664 les équipements majeurs et, le cas échéant, les locaux utilisés doivent être étiquetés ou
1665 identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si
1666 nécessaire, et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être
1667 mentionné.
- 1668 9.21. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel ou les locaux doivent être claires et
1669 sans ambiguïté. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser
1670 des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple, en quarantaine, accepté, refusé,
1671 propre). La compatibilité des étiquettes avec les conditions de stockage ou de fabrication
1672 (par exemple, conservation à ultra-basse température, bain-marie) doit être vérifiée.
- 1673 9.22. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire. Les récipients endommagés ou tout autre
1674 incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et
1675 signalés à la personne responsable du contrôle de la qualité.

1676 **9.3. Utilités**

1677 **9.3.1. Eau**

- 1678 9.23. L'eau utilisée pour la fabrication des MTI doit être de qualité appropriée et des contrôles
1679 réguliers doivent être effectués pour vérifier l'absence de contamination (chimique et
1680 biologique et, si nécessaire, recherche d'endotoxines).
- 1681 9.24. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être entretenues afin
1682 d'éviter tout risque de prolifération microbienne. L'eau destinée aux préparations injectables
1683 doit être produite, de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par
1684 une circulation constante à une température supérieure à 70° C.
- 1685 9.25. Les canalisations de l'eau destinée aux préparations injectables et celles de l'eau purifiée
1686 et, le cas échéant, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des
1687 procédures écrites qui précisent des seuils d'action en matière de contamination
1688 microbienne ainsi que les mesures à prendre. Après désinfection du circuit d'eau par
1689 produits chimiques, une procédure de rinçage validée doit être appliquée pour garantir
1690 l'élimination des agents de désinfection.
- 1691 9.26. L'utilisation d'eau pré-conditionnée destinée aux préparations injectables conforme aux
1692 dispositions de la Pharmacopée européenne¹⁵ rend inutile l'application des dispositions du

¹⁵ Monographie 0169

1693 paragraphe précédent visant à démontrer la qualité adéquate de l'eau destinée aux
1694 préparations injectables.

1695 **9.3.2. Gaz médicaux**

1696 9.27. Les gaz utilisés pour la fabrication des MTI doivent être de qualité appropriée.

1697 9.28. Le cas échéant, les gaz entrant en contact direct avec le produit durant sa fabrication doivent
1698 être conformes aux dispositions de la Pharmacopée européenne. L'utilisation de gaz de
1699 qualité technique doit être étayée par une analyse des risques et leur qualité doit être décrite
1700 dans le dossier de l'autorisation d'essai clinique/de mise sur le marché.

1701 9.29. Les gaz introduits dans la zone de travail aseptique ou entrant en contact avec le produit
1702 doivent être passés à travers des filtres stérilisants. L'intégrité des filtres destinés aux gaz
1703 critiques doit être confirmée à intervalles appropriés qui doivent se justifier par un raisonnement
1704 scientifique. Pour les lots destinés à plusieurs patients, il est généralement prévu que les
1705 filtres destinés aux gaz critiques soient testés avant la libération du lot. L'azote liquide
1706 utilisé pour conserver les cellules dans des conteneurs fermés n'a pas besoin d'être filtré.

1707 **9.3.3. Vapeur propre**

1708 9.30. L'eau utilisée dans la fabrication de vapeur propre doit être de qualité appropriée. La
1709 vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité appropriée et exempte d'additifs
1710 à un niveau pouvant entraîner la contamination du produit ou de l'équipement.

1711 **9.4. Prévention de la contamination croisée lors de la production**

1712 9.31. Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté
1713 de la zone de travail et du matériel ; toutes matières premières, produits, résidus de
1714 fabrication antérieure ou documents devenus inutiles doivent être éliminés. Il convient
1715 d'éviter le mélange de matériels ; des précautions particulières doivent être prises pour
1716 éviter de mélanger des produits à usage autologue ou d'autres matières spécifiques.

1717 9.32. À chaque étape de la production, les produits et équipements doivent être protégés des
1718 contaminations microbiennes ou autres (par exemple, des pyrogènes/endotoxines ainsi que
1719 des particules (verre et autres particules visibles et non visibles)). Des mesures appropriées
1720 doivent être mises en œuvre pour protéger la préparation des solutions, des tampons et
1721 autres compléments du risque de contamination (ou pour la limiter au-dessous du niveau
1722 de biocharge accepté et prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai
1723 clinique).

1724 9.33. Les risques de contamination croisée doivent être évalués au regard des caractéristiques du
1725 produit (par exemple, les caractéristiques biologiques des matières premières de départ, la
1726 possibilité de résister aux techniques de purification) et au procédé de fabrication (par
1727 exemple, l'utilisation de procédés permettant à des contaminants microbiens extérieurs de
1728 se développer). S'il est impossible de stériliser le produit fini, il convient de veiller tout
1729 particulièrement aux étapes de fabrication qui comportent une exposition à l'environnement
1730 (par exemple, le remplissage).

- 1731 9.34. Durant toutes les étapes de fabrication pouvant conduire à la formation non souhaitée
1732 d'aérosols (par exemple, la centrifugation, le travail sous vide, l'homogénéisation, la
1733 sonication) des mesures d'atténuation appropriées doivent être prises pour éviter une
1734 contamination croisée. Des précautions particulières doivent être prises lors du travail avec
1735 des matières infectieuses.
- 1736 9.35. Il convient de prendre des mesures adaptées aux risques identifiés pour éviter une
1737 contamination croisée. Les mesures pouvant être envisagées afin d'éviter une contamination
1738 croisée incluent notamment :
- 1739 (i) Des locaux séparés.
- 1740 (ii) L'utilisation de toute l'installation de fabrication ou d'une zone de production dédiée
1741 par campagne de production (séparées dans le temps), suivie d'un processus de
1742 nettoyage dont l'efficacité a été démontrée.
- 1743 (iii) L'utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert des
1744 matières/du produit entre équipements.
- 1745 (iv) L'utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute
1746 contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée.
- 1747 (v) L'utilisation de technologies à usage unique.
- 1748 (vi) Des procédures de nettoyage adéquates. La procédure de nettoyage (technique,
1749 nombre d'étapes de décontamination, *etc.*) doit être adaptée aux caractéristiques
1750 particulières du produit et au procédé de fabrication. Une évaluation des risques doit
1751 permettre de déterminer les procédures de nettoyage/décontamination nécessaires
1752 ainsi que leur fréquence. Le nettoyage/la décontamination approprié doit être réalisé
1753 au moins entre chaque lot. Les procédures de nettoyage/décontamination doivent être
1754 validées, comme expliqué dans le chapitre 10.2.
- 1755 (vii) D'autres mesures techniques adéquates, telles que l'utilisation dédiée de certaines
1756 parties de l'équipement (par exemple, les filtres) à un type donné de produit
1757 présentant un profil de risque spécifique.
- 1758 (viii) D'autres mesures d'organisation adaptées, telles que le port de vêtements de
1759 protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un
1760 risque élevé de contamination, l'adoption de mesures spécifiques relatives à la gestion
1761 des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés, ou en imposant
1762 des restrictions de mouvement du personnel.
- 1763 9.36. La stratégie de contrôle porte sur plusieurs aspects et doit traiter tous les risques potentiels,
1764 y compris les mesures prises au niveau des installations, des équipements et du personnel,
1765 des contrôles sur les matières premières de départ et matières premières, la mise en œuvre
1766 de procédures efficaces de stérilisation et décontamination, et des systèmes de surveillance
1767 adaptés. La totalité des mesures appliquées doivent garantir l'absence de contamination des
1768 produits fabriqués sur le site de fabrication. L'absence de contamination des produits

1769 fabriqués ne doit pas uniquement reposer sur un processus final ou sur les contrôles qualité
1770 réalisés sur le produit fini.

1771 9.37. L'efficacité des mesures mises en œuvre doit être vérifiée régulièrement conformément aux
1772 procédures établies. Cette évaluation doit donner lieu à des actions correctives et
1773 préventives qui seront mises en œuvre, le cas échéant.

1774 9.38. Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, doivent être traitées rapidement
1775 et en toute sécurité. Il faut disposer de mesures de décontamination validées en tenant
1776 compte de l'organisme utilisé pour la production, et des risques liés aux matériels
1777 biologiques concernés.

1778 **9.5. Fabrication aseptique**

1779 **9.5.1. Principes généraux**

1780 9.39. La plupart des MTI ne peuvent pas être stérilisés en phase terminale. Dans ce cas, le procédé
1781 de fabrication doit être réalisé dans des conditions aseptiques (c'est-à-dire dans des
1782 conditions qui évitent toute contamination microbienne). En particulier, cela exige, pour
1783 toute activité de fabrication pouvant exposer le produit à un risque de contamination, de
1784 prendre les mesures suivantes :

1785 9.40. (a) La fabrication doit se dérouler dans des zones d'atmosphère contrôlée présentant un
1786 niveau de propreté approprié. Notamment :

1787 9.41. Production en un système fermé, dans un isolateur, ou des isolateurs à pression
1788 positive : dans un local de classe D à minima.

1789 9.42. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette
1790 validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette
1791 technologie, notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de
1792 l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de
1793 l'isolateur.

1794 9.43. Une surveillance en routine doit être effectuée et comprendre des essais fréquents de
1795 fuite sur l'isolateur et sur le système de gant/manchette. Toutes les opérations de
1796 transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes
1797 sources potentielles de contamination ainsi, des mesures de contrôle appropriées
1798 doivent être mises en place.

1799 9.44. Lorsque des matériels sont ajoutés/retirés du système fermé sans utiliser de raccord
1800 aseptique (par exemple, l'utilisation de connecteurs stériles, ou filtres), le système ne
1801 peut plus être considéré comme clos.

1802 9.45. Dans des circonstances exceptionnelles et à condition que cela soit dûment justifié
1803 (par exemple, si la fabrication des MTI se déroule en salle d'opération et qu'il est
1804 impossible de déplacer la production vers une zone d'atmosphère contrôlée extérieure

1805 du fait du délai très court entre le don et l'administration du produit, et que le patient
1806 se trouve aussi dans la salle d'opération en attendant l'administration du MTI), des
1807 systèmes fermés peuvent être mis en place dans un environnement contrôlé mais non
1808 classé. Les conditions environnementales dans la salle d'opération où se déroule la
1809 fabrication doivent être adaptées et suffisantes pour garantir la qualité et la sécurité
1810 du produit. Il convient d'insister sur le fait que de telles conditions ne sont acceptables
1811 que dans des cas exceptionnels et que le produit ne doit être exposé à aucun moment
1812 à l'environnement (par exemple, données justificatives des contrôles d'étanchéité et
1813 de vérification de la pression de l'équipement). En outre, il convient de démontrer que
1814 le bénéfice clinique prévu pour le patient compense les risques liés à l'absence de
1815 classification de l'environnement du local.

1816 9.46 Production dans un système ouvert : En règle générale, lorsqu'un produit est exposé
1817 à l'environnement (par exemple, sous un flux laminaire), une zone de classe A dans
1818 un environnement de classe B est nécessaire pour assurer une préparation et un
1819 remplissage aseptiques.

1820 9.47. Les principes suivants s'appliquent :

- 1821 - La préparation des solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration
1822 stérilisante durant le procédé doit être effectuée dans une zone d'atmosphère
1823 contrôlée de classe C.
- 1824 - Pour le procédé de fabrication des vecteurs viraux, les aspects suivants
1825 s'appliquent :
 - 1826 ○ La phase d'expansion précédant la filtration stérilisante peut être
1827 effectuée dans une zone de classe A dans un local de classe C.
 - 1828 ○ La filtration stérilisante et le remplissage doivent être réalisés dans une
1829 zone de classe A dans un local de classe B, sauf en cas d'utilisation d'un
1830 système clos équipé de raccords stériles.

1831 9.48. Concernant les MTI expérimentaux utilisés dans les toutes premières
1832 phases/ou lors des essais de preuve de concept, des approches alternatives sont
1833 possibles dans les conditions exposées dans le chapitre 2.3.4.

1834 9.49. L'utilisation de technologies telles que, par exemple, la transformation à
1835 l'intérieur de kits stériles à usage unique, l'incubation dans des flacons, poches
1836 ou cuves de fermentation fermés¹⁶ dans un environnement de classe C peut
1837 être acceptable si les mesures de contrôle adéquates sont prises pour éviter le
1838 risque de contamination croisée (par exemple, le contrôle approprié des
1839 matériels, les flux de personnel et la propreté). Il convient d'être
1840 particulièrement vigilant si les matériels sont par la suite déplacés vers une
1841 zone d'atmosphère contrôlée de classe supérieure.

¹⁶ Si les flacons, poches, cuves de fermentation fermés permettent un isolement complet du produit par rapport à son environnement, ils doivent être considérés comme des systèmes clos et les principes définis pour les systèmes clos peuvent s'appliquer.

1842 9.50. (b) Les matériels, équipements et autres articles introduits dans une zone d'atmosphère
1843 contrôlée ne doivent pas être source de contamination. Il convient d'utiliser des
1844 stérilisateurs à double portes, scellés dans un mur ou suivant une procédure
1845 garantissant l'absence de contamination (par exemple, des sas H₂O₂).

1846 9.51. La stérilisation des articles et matières dans un autre lieu est acceptable à condition
1847 que le procédé de stérilisation soit validé, que ces articles et matières comportent des
1848 emballages multiples (si possible, en nombre égal, ou supérieur, au nombre d'étapes
1849 d'entrée dans la zone d'atmosphère contrôlée), et qu'ils soient introduits par un sas
1850 ventilé avec des précautions de décontamination des surfaces appropriées. Il est
1851 recommandé de stériliser les milieux de culture *in situ*, sauf s'ils sont prêts à l'emploi
1852 (c'est-à-dire, déjà stérilisés par le fournisseur).

1853 9.52. Lorsqu'il est impossible de stériliser des objets, matériels ou équipements, un procédé
1854 rigoureusement contrôlé doit être mis en œuvre pour réduire au maximum les risques
1855 (par exemple, un traitement des biopsies avec des antibiotiques, la filtration
1856 stérilisante de matières premières, la désinfection appropriée des matériels).
1857 L'efficacité du procédé doit être vérifiée à intervalles appropriés.

1858 9.53. (c) L'ajout de matières ou la culture en fermenteurs et autres cuves ainsi que
1859 l'échantillonnage doivent être réalisés dans des conditions soigneusement contrôlées
1860 afin d'empêcher toute contamination. Des précautions doivent être prises pour
1861 s'assurer que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout ou de
1862 l'échantillonnage. Des filtres de stérilisation en ligne doivent être utilisés quand cela
1863 est possible pour l'ajout en routine de gaz, de milieux, d'acides ou d'agent alcalins,
1864 d'agents antimousses, *etc.*

1865 9.54. Les conditions de prélèvement des échantillons, d'ajout et de transfert impliquant des
1866 vecteurs ou matériels capables de réplication issus de donneurs infectés doivent se
1867 dérouler de manière à empêcher toute libération de matériel viral/infecté.

1868 **9.5.2. Validation du procédé aseptique**

1869
1870 9.55. La validation du procédé aseptique doit inclure un test de simulation du procédé. Le test de
1871 simulation du procédé aseptique consiste en la réalisation du procédé de fabrication en
1872 utilisant un milieu de croissance microbiologique et/ou un placebo (par exemple, des
1873 milieux de cultures cellulaires favorisant le développement des bactéries) pour vérifier que
1874 les procédures de fabrication permettent d'empêcher une contamination durant la
1875 production. Les résultats et les conclusions doivent être enregistrés. Le test de simulation
1876 du procédé doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique
1877 habituels et doit être réalisé dans les mêmes locaux que ceux dans lesquels se déroule la
1878 production. La simulation du procédé doit porter sur l'ensemble des opérations réalisées par
1879 les opérateurs incluant les étapes ouvertes du procédé. Elle doit également prendre en
1880 compte les diverses interventions pendant les productions normales et les situations
1881 considérées comme les cas les plus défavorables (par exemple, le travail de nuit).

- 1882 9.56. Un modèle simulé approprié (par exemple, l'utilisation d'outils alternatifs au kit de
1883 fabrication (« maquettes ») peut être acceptable s'il est dûment justifié.
- 1884 9.57. Des approches alternatives peuvent également être mises en place pour les étapes qui
1885 nécessitent plus de temps. La simulation sur des durées plus courtes pour certaines activités
1886 (par exemple, la centrifugation, l'incubation) doit être justifiée au regard des risques. Dans
1887 certains cas, il peut également être acceptable de diviser le procédé en étapes critiques, qui
1888 sont simulées séparément sous réserve d'évaluer également les transitions entre chacune de
1889 ces étapes. En cas de fabrication d'un MTI avec un système clos, la simulation du procédé
1890 doit se concentrer sur les étapes concernant les connexions à ce système clos.
- 1891 9.58. En cas de fabrication de plusieurs types de MTI, une approche selon une méthode
1892 matricielle et/ou par des extrêmes pourrait être envisagée. Par la méthode des extrêmes,
1893 seuls les échantillons situés aux extrêmes des facteurs établis lors de la conception seront
1894 soumis à une simulation complète du procédé. Cette approche peut être acceptée si la
1895 manipulation des différents produits est la même (mêmes équipements et étapes de
1896 fabrication). Par la méthode matricielle, il est possible de combiner les tests de simulation
1897 du procédé pour différents MTI qui ont des étapes de communes de fabrication, à condition
1898 que la méthode matricielle couvre le cas le plus défavorable. L'utilisation simultanée des
1899 méthodes matricielles et des extrêmes conjuguées doit être dûment justifiée.
- 1900 9.59. Les contenants remplis doivent être retournés pour garantir que les milieux/placebo entrent
1901 en contact avec toute la surface du contenant/du système de fermeture, puis ils doivent être
1902 incubés. Le choix de la durée et de la température d'incubation doit être justifié et adapté
1903 au procédé simulé ainsi qu'aux milieux/placebo sélectionnés.
- 1904 9.60. Toute contamination d'unités remplies doit être identifiée. Les résultats doivent être
1905 évalués, notamment en ce qui concerne la qualité générale du produit et l'adéquation du
1906 procédé de production. L'objectif vise une absence de croissance. Toute croissance détectée
1907 doit conduire à une enquête. Si la croissance détectée indique une éventuelle défaillance,
1908 l'impact potentiel sur les lots fabriqués depuis le dernier test de simulation aseptique du
1909 procédé conforme doit être évalué et les actions correctives et préventives appropriées
1910 doivent être mises en œuvre.
- 1911 9.61. Les tests de simulation aseptique du procédé doivent être réalisés pour la validation initiale
1912 avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chaque procédé de production.
- 1913 9.62. Les tests de simulation aseptique du procédé (un essai) doivent être répétés à intervalles
1914 réguliers pour fournir en permanence l'assurance de la capacité du procédé et du personnel
1915 à garantir une fabrication aseptique. La fréquence doit être déterminée en fonction d'une
1916 évaluation des risques, mais elle est généralement inférieure à six mois (pour chaque
1917 procédé de production).
- 1918 9.63. Toutefois, dans le cas d'une production non fréquente (c'est-à-dire, si l'intervalle entre la
1919 production de deux lots est supérieur à six mois), il est acceptable de réaliser un test de
1920 simulation aseptique de procédé juste avant la fabrication du lot suivant, à condition que
1921 les résultats de ce test soient disponibles avant le début de la production. Cependant, dans

1922 le cas de longues périodes d'inactivité (c'est-à-dire, plus d'un an), la validation précédant le
1923 redémarrage de la production doit porter sur trois essais.

1924 9.64. Concernant la fréquence du test de simulation aseptique, le fabricant doit également tenir
1925 compte de l'intérêt de réaliser ce test dans le cadre de la formation des opérateurs et de leur
1926 capacité à travailler dans un environnement aseptique (*voir* chapitre 3.2).

1927 9.65. Un test de simulation aseptique du procédé doit également être réalisé en cas de
1928 modification importante du procédé (par exemple, la modification du système de traitement
1929 d'air, d'équipements, *etc.*). Dans ce cas, trois essais sont requis.

1930 **9.5.3. Stérilisation**

1931
1932 9.66. Les procédés de stérilisation utilisés doivent être adaptés aux caractéristiques spécifiques
1933 du produit. En particulier, lorsqu'il convient de stériliser les matières premières de départ
1934 (par exemple, les matrices chimiques) et les matières premières et excipients, il convient de
1935 s'assurer que le processus de stérilisation utilisé (par exemple, chaleur, irradiation, filtration
1936 ou inactivation chimique) est efficace en termes d'élimination des contaminants tout en
1937 préservant l'activité des matières premières de départ/premières et des excipients.

1938 9.67. Le ou les procédés de stérilisation utilisés doivent être validés. Il convient d'être
1939 particulièrement vigilant lorsque la méthode de stérilisation choisie n'est pas conforme aux
1940 dispositions de la Pharmacopée européenne. Des plus amples conseils sur les méthodes de
1941 stérilisation sont fournis dans les lignes directrices 1 du guide des bonnes pratiques de
1942 fabrication.

1943 9.68. Les solutions et liquides ne pouvant pas être stérilisés dans le contenant final doivent être
1944 filtrés sur un filtre stérile à pore de diamètre nominal de 0,22 micromètre (ou moins), ou
1945 sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, puis
1946 recueillis dans un récipient préalablement stérilisé.

1947 9.69. Le filtre ne doit pas avoir d'effet négatif sur le produit (par exemple, en éliminant des
1948 composants ou en y libérant des substances). L'intégrité des filtres stérilisants doit être
1949 contrôlée avant usage, s'il existe un risque que le filtre puisse avoir été endommagé par un
1950 traitement, et doit également être confirmée par des tests sur ligne immédiatement après
1951 usage à l'aide d'une méthode appropriée (par exemple, test de point de bulle, de diffusion,
1952 pénétration d'eau ou test de maintien de pression). S'il est impossible de tester l'intégrité du
1953 filtre (par exemple, en cas de lots trop petits), une approche alternative peut être adoptée,
1954 basée sur une évaluation des risques. Un même filtre ne doit pas être utilisé pour différents
1955 lots. En outre, un même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail,
1956 sans que cette pratique n'ait été validée.

1957 **9.6. Autres principes de fonctionnement**

1958 9.70. Les paramètres critiques (tels qu'ils sont identifiés dans l'autorisation de mise sur le
1959 marché/autorisation d'essai clinique) doivent faire l'objet d'une surveillance à intervalles
1960 appropriés. Lorsque cela est techniquement possible, une surveillance continue des

1961 paramètres essentiels du procédé est prévue (par exemple, dans les bioréacteurs). Tout écart
1962 doit être enregistré et analysé, et les mesures prises doivent être documentées.

1963 9.71. Les contrôles environnementaux nécessaires (*voir* chapitre 4.3.3) doivent être réalisés et
1964 enregistrés.

1965 9.72. Lorsqu'un équipement de chromatographie est utilisé, une stratégie adéquate de contrôle
1966 des matrices, des modules et des équipements associés (adaptée aux risques) doit être
1967 appliquée lorsqu'il est utilisé durant les fabrications par campagne ou dans des
1968 environnements multiproduits. La réutilisation de la même matrice à différentes étapes de
1969 fabrication est déconseillée. Toute réutilisation doit être justifiée par des données de
1970 validation appropriées. Les critères d'acceptation, conditions de fonctionnement, méthodes
1971 de régénération, les durées de vie et les méthodes de décontamination ou de stérilisation
1972 des colonnes de chromatographie doivent être définis.

1973 9.73. En cas d'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication de MTI, les lignes
1974 directrices 12 du guide des bonnes pratiques de fabrication doivent être consultées pour
1975 obtenir plus de précisions.

1976 **9.7. Conditionnement**

1977 9.74. Il convient de garantir la conformité des articles de conditionnement primaire au regard des
1978 caractéristiques du produit et des conditions de stockage (par exemple, pour les produits
1979 qui doivent être conservés à basse température). Il convient de se conformer aux
1980 spécifications prévues dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai
1981 clinique.

1982 9.75. Le niveau de la documentation démontrant l'adéquation des articles de conditionnement
1983 primaire doit être adapté à la phase de développement. Pour la production des MTI
1984 autorisés, la sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles
1985 de conditionnement primaire doivent être documentés.

1986 9.76. Les MTI doivent être conditionnés correctement de sorte que soit préservée la qualité du
1987 produit durant son stockage, sa manutention et son expédition. Il convient de veiller tout
1988 particulièrement à la fermeture des contenants pour garantir l'intégrité et la qualité du
1989 produit. Concernant les MTI autorisés, les procédures de fermeture doivent être validées et
1990 leur efficacité doit être vérifiée à intervalles appropriés. La validation avec du matériel de
1991 substitution est acceptable en cas de rareté du produit.

1992 9.77. Le fonctionnement correct de tout lecteur de codes électroniques, compteur d'étiquettes ou
1993 autres dispositifs similaires doit être contrôlé. Les étiquettes doivent être adaptées aux
1994 conditions de transport et de stockage (par exemple, à basse température).

1995 9.78. Avant le début de toute opération d'étiquetage du produit, la zone de travail ainsi que tout
1996 équipement utilisé doit être propre et exempt de produits, matériels ou documents inutiles
1997 pour l'opération en cours. Il convient de prendre des précautions pour éviter tout mélange
1998 de produits ou pour protéger le produit contre tout risque de contamination.

- 1999 Autres exigences pour les MTI expérimentaux
- 2000 9.79. Le conditionnement et l'étiquetage des MTI expérimentaux sont vraisemblablement plus
2001 complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs, lesquelles sont
2002 également plus difficiles à détecter, que pour des produits commercialisés, en particulier
2003 lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Il convient donc de
2004 prendre des précautions particulières.
- 2005 9.80. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de
2006 manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le
2007 risque de contamination croisée doit être minimisé par l'utilisation de procédures
2008 appropriées et/ou d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.
- 2009 9.81. L'étiquetage des MTI expérimentaux doit être conforme aux exigences du règlement (UE)
2010 n° 536/2014. S'il s'avère nécessaire de modifier la date de péremption, une étiquette
2011 supplémentaire est apposée sur le MTI expérimental, laquelle doit indiquer la nouvelle date
2012 de péremption et rappeler le numéro de lot. L'étiquette peut recouvrir l'ancienne date de
2013 péremption, mais pas le numéro de lot initial, pour des raisons de contrôle de la qualité.
- 2014 9.82. Le reconditionnement et le réétiquetage doivent être effectués par du personnel dûment
2015 formé conformément aux procédures et doivent être vérifiés par une deuxième personne.
- 2016 9.83. Lorsque les produits sont en insu, le système de mise en insu doit être décrit dans le dossier
2017 des spécifications du produit (*voir* chapitre 6.2). Lorsque la responsabilité de générer les
2018 codes de randomisation a été déléguée au fabricant, ce dernier doit rendre disponible les
2019 informations permettant de lever l'insu à la disposition du personnel responsable concerné
2020 sur le site de l'investigateur avant que les médicaments expérimentaux ne soient distribués.
2021 Des mesures doivent être prises afin de prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due
2022 à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.
- 2023 **9.8. Produits finis**
- 2024 9.84. De façon générale, les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur
2025 libération dans les conditions établies par le fabricant conformément aux termes de
2026 l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique. Il est cependant
2027 reconnu qu'en raison de leur courte durée de conservation, certains MTI ne peuvent pas
2028 toujours être mis physiquement ou administrativement en quarantaine. La libération des
2029 produits avant la réalisation de tous les contrôles de la qualité est traitée dans le
2030 chapitre 11.3.2.
- 2031 9.85. Les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout
2032 corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être
2033 fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées.
- 2034 9.86. Tout défaut détecté doit être enregistré et donner lieu à une enquête. Les exigences établies
2035 au chapitre 14.1 s'appliquent également dans le cas de défauts détectés à ce stade.

2036 9.87. Les produits finis doivent être conservés dans des conditions permettant de préserver la
2037 qualité du produit et d'éviter les mélanges entre différents produits. Il convient de veiller
2038 tout particulièrement à prendre des mesures appropriées visant à éviter tout mélange de
2039 produits autologues et autres produits spécifiques (à savoir, des produits destinés à des
2040 patients spécifiques).

2041 **9.9. Produits refusés, récupérés et retournés**

2042 9.88. Les produits refusés doivent en porter clairement l'identification et être stockés séparément
2043 dans une zone d'accès réservée (verrouillée par exemple). Les matières premières de départ
2044 et les matières premières doivent soit être retournées aux fournisseurs soit retirées de
2045 l'environnement de production. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée
2046 et enregistrée par le personnel autorisé.

2047 9.89. Le retraitement des produits refusés doit être exceptionnel. Pour les MTI autorisés, le
2048 retraitement n'est permis que si l'autorisation de mise sur le marché le prévoit. Dans le cas
2049 des MTI expérimentaux, les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un
2050 retraitement a exceptionnellement lieu.

2051 9.90. En outre, l'utilisation de matières retraitées n'est possible que si cela n'affecte pas la qualité
2052 du produit fini et que les spécifications sont respectées. La nécessité de réaliser des
2053 contrôles supplémentaires sur tout produit fini ayant été retraité, ou dans lequel un produit
2054 retraité a été incorporé, doit être prise en considération par la personne responsable du
2055 contrôle de la qualité. Les enregistrements des opérations de retraitement doivent être
2056 conservés. Le produit doit obtenir la certification de la Personne Qualifiée avant sa
2057 libération.

2058 9.91. Les produits ayant fait l'objet d'un retour, qui ne sont pas restés sous le contrôle du
2059 fabricant, doivent être identifiés comme tels et séparés de façon à ne plus être disponibles
2060 pour un usage clinique, à moins que leur qualité soit sans aucun doute jugée satisfaisante à
2061 la suite d'une évaluation critique réalisée par la personne responsable du contrôle de la
2062 qualité.

2063 **10. Qualification et validation**

2064 **10.1. Qualification des locaux et des équipements**

2065 **10.1.1. Principes généraux**

2066 10.10. Les locaux et les équipements utilisés pour la fabrication des MTI doivent être qualifiés.
2067 Lors de la qualification des locaux et des équipements, il est établi que ceux-ci sont adaptés
2068 aux opérations prévues.

2069 10.11. Les décisions concernant l'étendue et la portée de la qualification doivent être fondées sur
2070 une évaluation des risques, qui doit être documentée. La stratégie de qualification des locaux
2071 et des équipements doit tenir compte des éléments suivants :

- 2072 10.12. (a) Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être qualifiées conformément à la norme
2073 ISO 14644-1, et requalifiées à intervalles appropriés selon la norme ISO 14644-2. En
2074 particulier, le test de classification (conformément à la norme ISO 14664-1) est prévu
2075 annuellement, mais cette fréquence peut être adaptée en fonction de l'évaluation des
2076 risques, de l'étendue du système de surveillance et de données systématiquement
2077 conformes aux limites ou seuils d'acceptation définis dans le plan de surveillance.
- 2078 10.13. (b) Si des systèmes informatisés sont utilisés, l'étendue de leur validation doit être basée
2079 sur une évaluation de l'impact sur la qualité du produit.¹⁷ Pour les systèmes
2080 informatisés assistant les procédés critiques, des dispositions doivent être prises pour
2081 garantir la continuité des opérations en cas de panne du système (par exemple, un
2082 système manuel ou de substitution).
- 2083 10.14. (c) Concernant les MTI expérimentaux, à minima le système de traitement d'air
2084 (conformément aux normes ISO 14644-1 et ISO 14664-2) et les locaux sont qualifiés
2085 et adaptés pour permettre de contrôler de façon adéquate le risque de contamination
2086 par des particules viables et non viables. Tout autre aspect relatif aux locaux et critique
2087 au regard des risques spécifiques liés au procédé de fabrication visé doit être qualifié
2088 (par exemple, les mesures de confinement en cas d'utilisation de vecteurs viraux
2089 réplicatifs). Les équipements critiques doivent également être qualifiés.
- 2090 10.15. Avant de débiter la fabrication d'un nouveau type de MTI dans des locaux déjà qualifiés,
2091 le fabricant doit évaluer la nécessité d'une nouvelle qualification au regard des risques et
2092 caractéristiques spécifiques du nouveau procédé de fabrication/nouveau produit. Par
2093 exemple, si les locaux ont été qualifiés pour un procédé ouvert et qu'un système clos y est
2094 introduit, il peut être supposé que la qualification (existante) des locaux couvre le scénario
2095 le plus défavorable, et donc qu'une nouvelle qualification n'est pas nécessaire. À l'inverse,
2096 si des locaux ont été qualifiés pour un procédé de fabrication simple et qu'un procédé plus
2097 complexe est introduit et est susceptible par exemple de nécessiter un niveau de
2098 confinement supplémentaire, ils doivent être qualifiés à nouveau. De même, si
2099 l'organisation des locaux est modifiée de façon importante, la nécessité d'une
2100 requalification doit être évaluée.
- 2101 10.16. Les installations et les équipements doivent être réévalués à intervalles appropriés pour
2102 confirmer qu'ils sont toujours adaptés aux opérations prévues.

2103 **10.1.2. Étapes du processus de qualification**

2104 Définition du cahier des charges de l'utilisateur :

- 2105 10.17. Le fabricant ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le
2106 marché doit définir les spécifications pour les locaux et les équipements. Le cahier des

¹⁷ Les principes de validation des équipements informatiques sont énoncés à l'annexe 11 de la Partie I du guide sur les bonnes pratiques de fabrication publiée dans EudraLex, Volume 4.

2107 charges de l'utilisateur doit garantir la prise en compte des attributs critiques essentiels à la
2108 qualité des produits ainsi que des risques identifiés en lien avec les procédés de fabrication
2109 (par exemple, mesures visant à empêcher une contamination croisée dans une installation
2110 multiproduits). L'adéquation des matériaux des pièces de l'équipement entrant en contact
2111 avec le produit doit également être prise en compte dans le cahier des charges de
2112 l'utilisateur.

2113 Qualification de conception (QC) :

2114 10.18. La conformité du cahier des charges de l'utilisateur avec les BPF doit être démontrée et
2115 documentée.

2116 Vérification de la conformité au cahier des charges de l'utilisateur :

2117 10.19. Le fabricant ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le
2118 marché doit vérifier que les locaux/équipements sont conformes aux spécifications de
2119 l'utilisateur et en adéquation avec les exigences des BPF. De façon générale, cela implique
2120 les étapes suivantes :

2121 10.20. (a) *Qualification d'installation (QI) : A minima, les éléments suivants doivent être vérifiés :*

2122 (i) les composants, équipements, canalisations et autres installations ont été
2123 installés conformément aux spécifications,

2124 (ii) des instructions sont prévues pour le fonctionnement et la maintenance (le cas
2125 échéant), et

2126 (iii) les instruments sont correctement étalonnés et, le cas échéant, les alarmes
2127 associées sont opérationnelles.

2128 10.21. (b) *Qualification opérationnelle (QO) :* l'adéquation des locaux et des équipements à
2129 fonctionner comme prévu (y compris dans les conditions les plus défavorables « worst
2130 case ») doit être testée.

2131 10.22. (c) *Qualification de performance (QP) :* l'adéquation des locaux et des équipements à
2132 fonctionner comme prévu et incluant les exigences du procédé de fabrication visé (en
2133 tenant compte des conditions les plus défavorables « worst case ») doit être testé. Un test
2134 utilisant des substituts ou un produit de simulation est acceptable.

2135 10.23. Tout écart identifié doit être traité avant de passer à l'étape de qualification suivante. Il est
2136 toutefois reconnu, dans certains cas, qu'il peut être approprié d'effectuer en même temps la
2137 QI, la QO et la QP. Il peut également être acceptable de valider le procédé en même temps
2138 que la QP.

2139 10.24. Lorsque le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité de
2140 l'équipement, la revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués chez le
2141 fournisseur (par exemple lors des tests d'acceptation en usine), sans nécessiter d'être
2142 répétés sur site avec les procédures de QI/QO.

2143 10.25. De même, lors de la qualification de plusieurs pièces d'équipement identiques, le fabricant
2144 peut définir une stratégie de test appropriée et basée sur une évaluation des risques.

2145 Documentation :

2146 10.26. Un rapport résumant les résultats et les conclusions obtenus doit être rédigé. Lorsque la
2147 documentation de qualification est fournie par un tiers (par exemple, un fournisseur, des
2148 installateurs), le fabricant des MTI ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de
2149 l'autorisation de mise sur le marché doit évaluer si la documentation fournie est suffisante
2150 ou si des tests supplémentaires doivent être réalisés sur site pour confirmer l'adéquation des
2151 équipements (par exemple, en cas d'informations manquantes sur le procédé de fabrication,
2152 si l'équipement doit être utilisé autrement que pour l'usage prévu par son fabricant, *etc.*).

2153 10.27. Lorsque la qualification des locaux/équipements est externalisée auprès d'un tiers, les
2154 principes énoncés dans le chapitre 13 s'appliquent aussi.

2155 **10.2. Validation du nettoyage**

2156 10.28. Les procédures de nettoyage qui s'appliquent aux outils réutilisables et aux pièces de
2157 l'équipement entrant en contact avec le produit doivent être validées.

2158 10.29. La validation du nettoyage constitue la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage
2159 donnée est effectuée afin d'éliminer de façon efficace et reproductible les contaminants, les
2160 résidus du produit précédent et les agents de nettoyage au-dessous d'un seuil prédéfini. La
2161 validation du nettoyage peut être effectuée de plusieurs façons. L'objectif consiste à
2162 démontrer que le procédé de nettoyage est toujours conforme aux critères d'acceptation
2163 prédéfinis. Le risque de contamination microbienne et par endotoxines doit être dûment
2164 pris en compte.

2165 10.30. Les aspects suivants s'appliquent lors de la définition de la stratégie de validation du
2166 nettoyage :

- 2167 - Les facteurs ayant une influence sur l'efficacité du procédé de nettoyage (par
2168 exemple, les opérateurs, les durées de rinçage, les équipements de nettoyage et les
2169 quantités d'agents nettoyants utilisées) doivent être identifiés. Si des facteurs
2170 variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être
2171 utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.
- 2172 - L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et le temps écoulé
2173 entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour déterminer la durée
2174 maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.
- 2175 - Lorsque la rareté des matières premières de départ le justifie, des agents de
2176 simulation peuvent être utilisés.

2177 10.31. Les procédures de nettoyage pour des MTI dits semblables n'ont pas besoin d'être validées
2178 individuellement. Une seule étude de validation qui tient compte de la situation
2179 correspondant au pire cas est acceptable.

2180 10.32. La validation du nettoyage doit être décrite dans un document, qui doit contenir :

2181 (i) *La procédure de nettoyage détaillée pour chaque pièce de l'équipement* : des
2182 approches groupées¹⁸ sont acceptables sous réserve d'une justification appropriée
2183 (par exemple, nettoyage des cuves de même conception mais de capacité différente).
2184 Si des équipements de même type sont regroupés, il convient de justifier l'équipement
2185 spécifique choisi pour la validation du nettoyage. Le choix de l'équipement doit être
2186 représentatif de la situation correspondant au pire cas (par exemple, la cuve de plus
2187 grande capacité).

2188 (ii) *Les procédures d'échantillonnage* : le prélèvement d'échantillon peut s'effectuer par
2189 écouvillonnage et/ou par rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de
2190 production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer
2191 sur les résultats. Pour l'écouvillonnage, le prélèvement d'échantillon doit être
2192 effectué à des emplacements identifiés comme le pire des cas « worst case ». La
2193 récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact
2194 avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisées.

2195 (iii) *Les méthodes analytiques validées à utiliser.*

2196 (iv) *Les critères d'acceptation*, y compris les rationnels scientifiques justifiant les limites
2197 spécifiques fixées.

2198 10.33. La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant, en fonction d'une
2199 évaluation des risques et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la
2200 méthode de nettoyage est validée (en général, à minima trois lots consécutifs). La validation
2201 du nettoyage peut être réduite ou évaluée non requise si le procédé de fabrication n'utilise
2202 que du matériel à usage unique.

2203 10.34. Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation
2204 de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas
2205 acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur
2206 acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable.

2207 Approche pour les MTI expérimentaux

2208 10.35. Pour les MTI expérimentaux, une vérification du nettoyage est acceptable. Dans ce cas, les
2209 données relatives à la vérification doivent être suffisantes pour étayer la conclusion selon
2210 laquelle l'équipement est propre et disponible pour une nouvelle utilisation.

2211 **10.3. Validation du procédé**

2212 10.36. La validation du procédé est la preuve documentée que le procédé de fabrication peut
2213 systématiquement conduire un résultat conforme aux paramètres spécifiés. Bien qu'il soit
2214 admis qu'un certain degré de variabilité du produit fini dû aux caractéristiques des matières
2215 premières de départ est inhérent aux MTI, la validation du procédé de fabrication des MTI

¹⁸ La conception suppose que les niveaux intermédiaires sont validés par la validation des extrêmes.

- 2216 a pour objectif de démontrer que les caractéristiques du produit fini sont comprises dans les
2217 spécifications définies (conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché).
- 2218 10.37. La stratégie de validation du procédé doit être définie dans un document (le « protocole de
2219 validation »). Ce protocole doit définir (et justifier le cas échéant) les paramètres critiques
2220 du procédé, les attributs qualité critiques et les critères d'acceptation associés basés sur les
2221 données de développement ou les connaissances documentées du procédé. L'approche
2222 retenue doit être justifiée. Le cas échéant, le protocole doit identifier d'autres paramètres et
2223 attributs (non critiques) qui seront analysés ou surveillés pendant l'activité de validation, et
2224 les motifs expliquant leur inclusion doivent y être documentés.
- 2225 10.38. Le protocole doit également préciser les informations suivantes :
- 2226 (i) La liste des équipements/installations à utiliser (dont l'équipement de
2227 mesure/surveillance/enregistrement) ainsi que le statut d'étalonnage.
- 2228 (ii) La liste des méthodes analytiques et leur état de validation, le cas échéant.
- 2229 (iii) Les contrôles en cours de procédé proposés avec les critères d'acceptation et le ou
2230 les motifs expliquant le choix de chaque contrôle en cours de procédé.
- 2231 (iv) Lorsque nécessaire, les analyses supplémentaires à effectuer avec les critères
2232 d'acceptation.
- 2233 (v) Le plan d'échantillonnage et le rationnel associé.
- 2234 (vi) Les méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
- 2235 (vii) Le processus de certification et de libération des lots (le cas échéant).
- 2236 (viii) Les spécifications du produit fini (telles que prévues dans l'autorisation
2237 de mise sur le marché).
- 2238 10.39. Il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans
2239 des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots
2240 différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées
2241 sont standards ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site, de la
2242 variabilité des matières premières de départ (autologues vs allogéniques), de l'indication
2243 clinique (maladie rare : seuls quelques lots seront produits).
- 2244 10.40. La disponibilité limitée des cellules/tissus pour la plupart des MTI impose l'élaboration
2245 d'approches pragmatiques. L'approche consistant en une validation du procédé doit prendre
2246 en compte les quantités de tissus/cellules disponibles et doit permettre d'acquérir un
2247 maximum d'expérience sur le procédé pour chaque lot fabriqué. Une validation réduite du
2248 procédé doit, lorsque cela est possible, être compensée par des analyses supplémentaires en
2249 cours de procédé pour démontrer l'homogénéité de la production :

2250 Validation avec du matériel de substitution

2251 10.41. L'utilisation de matériel de substitution peut être acceptable en cas de rareté des matières
2252 premières de départ (par exemple, MTI autologues, matériel allogénique dans un contexte
2253 de donneur compatible, matériel allogénique en l'absence d'expansion cellulaire pour la
2254 création de la banque de cellules mères). La représentativité de la matière de départ de
2255 substitution doit être évaluée, incluant, par exemple, l'âge du donneur, l'utilisation de
2256 matériel provenant de donneurs sains, l'origine anatomique (par exemple, le fémur ou la
2257 crête iliaque) ou d'autres caractéristiques (par exemple, l'utilisation de types de cellules
2258 représentatives ou de cellules obtenues après un nombre de passages supérieur à celui
2259 indiqué dans les spécifications du produit).

2260 10.42. Lorsque cela est possible, il faut envisager de compléter l'utilisation du matériel de
2261 substitution par des échantillons prélevés sur les matières premières de départ pour les
2262 aspects clés du procédé de fabrication. Par exemple, dans le cas d'un MTI basé sur la
2263 modification de cellules autologues pour traiter un trouble génétique, la validation du
2264 procédé grâce à des cellules autologues (affectées par la maladie) peut être limitée aux
2265 parties du procédé qui traite de la modification génétique en elle-même. D'autres aspects
2266 pourraient être validés grâce à un type de cellules de substitution représentatives.

2267 Approches de validation simultanée

2268 10.43. En cas de disponibilité limitée des matières premières de départ et/ou de rapport bénéfice-
2269 risque élevé pour le patient, il peut être acceptable de réaliser une validation simultanée. La
2270 décision d'effectuer une validation simultanée doit être étayée et le protocole doit être
2271 défini. Les revues régulières des données obtenues de la fabrication des lots doivent ensuite
2272 permettre de confirmer que le procédé de fabrication est en mesure de garantir le respect
2273 des spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché.

2274 10.44. Si une validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour étayer la
2275 conclusion que le lot satisfait aux critères définis. Les résultats et la conclusion doivent être
2276 formellement documentés et mis à disposition de la PQ avant la certification du lot.

2277 Stratégie de validation pour les produits semblables

2278 10.45. Lorsqu'une même plateforme de fabrication est utilisée pour plusieurs produits très
2279 similaires (par exemple, des cellules génétiquement modifiées sur lesquelles sont fabriqués
2280 des vecteurs viraux selon le même procédé de fabrication), l'étendue de l'exercice de
2281 validation pour chaque nouveau produit peut se baser sur une évaluation des risques du
2282 procédé dûment justifiée et documentée. Celle-ci doit tenir compte de l'étendue des
2283 connaissances du procédé, incluant l'exercice existant de validation des procédés, pour
2284 chaque étape significative du procédé. Ainsi, dans la mesure où les étapes de fabrication
2285 restent les mêmes, il serait possible de limiter la validation uniquement aux nouvelles étapes
2286 du procédé.

2287 MTI expérimentaux

2288 10.46. Il n'est pas prévu que le procédé de fabrication des MTI expérimentaux soit validé, mais
2289 des mesures de surveillance et de contrôle appropriées doivent être mises en place afin de

2290 garantir la conformité aux exigences de l'autorisation d'essai clinique. En outre, les procédés
2291 aseptiques (et, le cas échéant, les procédés de stérilisation) doivent être validés.

2292 10.47. Les données de validation/évaluation des procédés doivent être collectées durant tout le
2293 développement. Il est à noter que pour l'essai clinique utilisé pour étayer la demande
2294 d'autorisation de mise sur le marché. Il est important de démontrer que le procédé de
2295 fabrication du MTI expérimental garantit l'homogénéité de la production.

2296 **10.4. Validation des méthodes d'analyse**

2297 10.48. La validation des méthodes analytiques est prévue pour garantir l'adéquation des méthodes
2298 à l'objectif visé. Les procédures analytiques, qui sont décrites dans la Pharmacopée
2299 européenne, la pharmacopée d'un État Membre ou qui sont associées à une monographie
2300 spécifique d'un produit, et exécutées conformément à ladite monographie, sont
2301 normalement considérées comme validées. Dans ce cas, l'adéquation de la méthode validée
2302 pour l'objectif visé doit être vérifiée.

2303 10.49. Toutes les méthodes analytiques doivent être validées au stade de la demande d'autorisation
2304 de mise sur le marché.

2305 MTI expérimentaux

2306 10.50. Une approche progressive peut être adoptée durant le développement clinique :

2307 • Essais cliniques exploratoires et de phase I : les tests de stérilité et les analyses
2308 microbiologiques doivent être validés. En outre, d'autres tests destinés à garantir la
2309 sécurité du patient doivent aussi être validés (par exemple, lorsque des vecteurs
2310 rétrovirus sont utilisés, les méthodes analytiques de test de la capacité de répllication
2311 doivent être validées).

2312 • Tout au long du développement clinique, l'adéquation des méthodes analytiques
2313 utilisées pour mesurer les attributs qualité critiques (par exemple,
2314 inactivation/élimination du virus et/ou d'autres impuretés d'origine biologique) doit
2315 être établie, mais une validation totale n'est pas exigée. Les titrages de l'activité
2316 doivent être validés avant les essais cliniques pivot.

2317 • Essais cliniques pivot : les méthodes analytiques doivent être validées pour la
2318 libération des lots et des études de stabilité sont requises.

2319 **10.5. Validation des conditions de transport**

2320 10.51. Les conditions de transport peuvent avoir un impact majeur sur la qualité des MTI. Les
2321 conditions de transport doivent être définies par écrit.

2322 10.52. L'adéquation des conditions de transport définies (par exemple, la température, le type de
2323 contenant, *etc.*) doit être démontrée.

2324 10.53. La conformité aux conditions de transport définies ne relève pas de la responsabilité du
2325 fabricant (à moins qu'une telle responsabilité lui incombe par contrat) et n'entre pas dans le
2326 cadre de ces BPF.

2327 **11. Personne qualifiée et libération des lots**

2328 **11.1. Principes généraux**

2329 11.10. Chaque site de fabrication de MTI qui se situe dans l'EEE doit disposer d'au moins une
2330 Personne qualifiée (PQ).¹⁹ Il n'est pas exclu que deux sites ou plus puissent disposer d'une
2331 seule Personne qualifiée PQ, à condition que cela ne compromette pas la capacité de la PQ
2332 à assurer ses fonctions sur chaque site de façon continue.

2333 11.11. Sans préjudice au chapitre 11.5, les lots de MTI ne peuvent être libérés pour la vente, la
2334 distribution sur le marché, ou l'utilisation pour essai clinique qu'après leur certification par
2335 une PQ. Jusqu'à ce qu'un lot soit libéré, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié
2336 en quarantaine vers un autre site autorisé. Des dispositifs de protection permettant de
2337 garantir que les lots non certifiés ne sont pas libérés doivent être mis en œuvre. Ils peuvent
2338 être de nature physiques (par le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots) ou de nature
2339 électronique (par l'utilisation de systèmes informatisés). Lorsque des lots non certifiés sont
2340 déplacés d'un site autorisé vers un autre, les dispositifs de protection permettant
2341 d'empêcher toute libération anticipée doivent être maintenus.

2342 **11.2. Personne qualifiée**

2343 11.12. Outre les exigences mentionnées à l'article R5124-16, à l'article R4211-38 ou à l'article
2344 R4211-55 du CSP, les PQ responsables des MTI doivent avoir reçu une formation et avoir
2345 une expérience adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces produits, y compris en
2346 matière de biologie cellulaire et des tissus, de techniques biotechnologiques, de
2347 transformation cellulaire, de caractérisation et de titrage de l'activité. Les PQ doivent
2348 également avoir une connaissance approfondie du type de MTI et des étapes de fabrication
2349 pour lesquelles elles engagent leur responsabilité.

2350 11.13. La principale responsabilité d'une PQ consiste à vérifier et certifier que chaque lot produit
2351 dans l'UE a été fabriqué et vérifié conformément :

- 2352 (i) aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
- 2353 (ii) aux règlements applicables régissant la fabrication des médicaments, y compris les
2354 BPF, et
- 2355 (iii) aux spécifications du produit applicables dans le pays de destination (dans le cas
2356 des exportations).

2357 11.14. Les PQ doivent toujours avoir accès :

¹⁹ Article 48, point 1 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, (JO L311, 28.11.2001, p.67). Voir également l'article 61, point 2 b) du règlement (UE) n° 536/2014.

- 2358 (i) aux détails de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique
2359 nécessaires pour évaluer si les exigences applicables ont été respectées, et
- 2360 (ii) aux données pertinentes du procédé de fabrication du MTI, y compris celles relatives
2361 aux activités d'importation..

2362 MTI importés

2363 11.15. En cas d'importation de pays tiers de MTI expérimentaux, la PQ doit s'assurer que la qualité
2364 du lot est conforme aux termes de l'autorisation d'essai clinique (y compris conformes aux
2365 termes du dossier des spécifications du produit) et qu'ils ont été fabriqués conformément à
2366 des normes de qualité au moins équivalentes aux exigences des BPF applicables dans
2367 l'UE.²⁰

2368 11.16. En cas d'importation de pays tiers de MTI autorisés, la PQ doit s'assurer que la qualité du
2369 lot est conforme aux termes de l'autorisation d'essai clinique, y compris par le biais d'une
2370 analyse qualitative et quantitative complète de la ou de toutes les substances actives ainsi
2371 que par toute autre vérification nécessaire.²¹ Il est toutefois admis, pour les MTI, qu'il n'est
2372 pas toujours possible de séparer la substance active du produit fini. La stratégie de
2373 réalisation de nouveaux contrôles doit être conforme aux termes de l'autorisation de mise
2374 sur le marché.

2375 11.17. En outre, il peut être justifié de prendre en compte les contrôles réalisés dans le pays tiers
2376 si la quantité de matériel disponible est limitée (par exemple, les produits autologues) ou si
2377 la courte durée de conservation ne permet pas de doubler les analyses libératoires. Dans ce
2378 cas, les contrôles réalisés dans le pays tiers doivent être réalisés dans des installations
2379 certifiées au regard des BPF (dans le cas des MTI autorisés) ou dans des conditions de BPF
2380 équivalentes aux exigences applicables dans l'UE (dans le cas des MTI expérimentaux).

2381 11.18. Lorsque la PQ souhaite prendre en compte les contrôles réalisés sur des échantillons
2382 prélevés dans un pays tiers, les conditions de transport et de stockage doivent être
2383 appropriées et garantir que ces échantillons sont toujours représentatifs du lot.

2384 11.19. Dans tous les cas, les conditions de stockage et de transport doivent être vérifiées avant la
2385 certification d'un lot ; ces conditions doivent être conformes aux conditions prévues par
2386 l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.

2387 Prise en compte des évaluations de BPF réalisées par les tiers, telles que les audits

2388 11.20. Dans certains cas, la PQ peut prendre en compte les audits réalisés par des tiers et qui
2389 attestent de la conformité générale aux BPF dans les sites concernés par la fabrication du
2390 produit. Dans ce cas, les responsabilités doivent être clairement définies et les exigences
2391 générales du chapitre 13 s'appliquent.

²⁰Articles 62 et 63, point 3 du règlement (UE) n° 536/2014.

²¹ Dispositions législatives et réglementaires telles qu'issues de la transposition de l'article 51, point 1 b) de la directive 2001/83/CE.

2392 11.21. La PQ doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des
2393 conclusions de l'audit et de la prise en compte continue de l'activité externalisée.

2394 Intervention de plusieurs PQ

2395 11.22. La PQ qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière
2396 responsabilité pour tous les stades de fabrication du lot ou cette responsabilité peut être
2397 partagée avec d'autres PQ ayant confirmé la conformité d'étapes spécifiques de fabrication
2398 et de contrôle d'un lot.

2399 11.23. Lorsque le site entreprend uniquement des opérations de fabrication partielle sur un lot, la
2400 PQ sur ce site doit (au minimum) confirmer que les opérations entreprises par le site ont été
2401 réalisées conformément aux BPF et aux conditions de l'accord écrit détaillant les opérations
2402 pour lesquelles le site est responsable.

2403 11.24. Lorsque plusieurs PQ sont concernées par l'évaluation d'un lot, la répartition des
2404 responsabilités entre les PQ pour ce qui est de la conformité du lot de produit fini (dont les
2405 détails relatifs à la responsabilité concernant l'impact de toute(s) déviation(s)) doit être
2406 clairement établie par écrit.

2407 11.25. La PQ doit avoir accès à toute la documentation nécessaire à la tâche pour laquelle elle
2408 engage sa responsabilité.

2409 **11.3. Libération des lots**

2410 **11.3.1. Processus de libération des lots**

2411 11.26. Le processus de libération des lots comprend les étapes suivantes :

2412 11.27. (a) Vérification que la fabrication et les contrôles ont été réalisés conformément aux
2413 exigences applicables, et notamment que :

2414 (i) toutes les étapes de fabrication (dont les contrôles et les analyses) ont été
2415 réalisées conformément à l'autorisation de mise sur le marché/autorisation
2416 d'essai clinique ;

2417 (ii) les spécifications applicables aux matières premières, aux matières premières
2418 de départ (incluant les matrices ou les dispositifs constituant un composant du
2419 MTI) et les articles de conditionnement sont conformes au dossier
2420 d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique ;

2421 (iii) en cas de produits autologues (ou dans un contexte de donneur compatible), la
2422 correspondance entre l'origine de la matière de départ et le receveur a été
2423 vérifiée (les informations sur l'origine des cellules/tissus doivent être
2424 vérifiées) ;

2425 (iv) la qualité des excipients utilisés dans la fabrication du produit fini est adéquate
2426 et ils ont été fabriqués dans des conditions appropriées ;

- 2427 (v) pour les MTI combinés, le ou les dispositifs médicaux utilisés sont conformes
 2428 aux exigences générales de sécurité et de performance applicables prévues par
 2429 la législation en matière de dispositifs médicaux, et ils sont adaptés à une
 2430 utilisation dans la fabrication de MTI combinés ;
- 2431 (vi) le cas échéant, la sécurité virale et microbienne et le statut EST de toutes les
 2432 matières utilisés dans la fabrication des lots sont conformes au dossier
 2433 d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique ;
- 2434 (vii) tous les contrôles et vérifications en cours de procédé requis (incluant la
 2435 surveillance de l'environnement) ont été réalisés et enregistrés de façon
 2436 appropriés ;
- 2437 (viii) les résultats du contrôle de la qualité du produit fini doivent être conformes aux
 2438 spécifications applicables ;
- 2439 (ix) les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la
 2440 certification ;
- 2441 (x) l'impact de toute déviation sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait
 2442 l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et tous les contrôles
 2443 additionnels ont été terminés ;
- 2444 (xi) toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier ont été menées à bien
 2445 pour appuyer la certification du lot ;
- 2446 (xii) le programme d'auto-inspection est actif ;
- 2447 (xiii) les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la conservation et le
 2448 transport ; et
- 2449 (xiv) la présence des dispositifs de sécurité mentionnés aux articles R.5121-138-1 et
 2450 R.5121-138-2 du code de la santé publique transposant l'article 54 de la
 2451 directive 2001/83/CE a été vérifiée, s'il y a lieu.²²
- 2452 11.28. Bien que la PQ ait la responsabilité de s'assurer de la réalisation des vérifications ci-
 2453 dessus, ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ou à des tiers ayant reçu une
 2454 formation appropriée.
- 2455 11.29. Dans le cas des MTI expérimentaux, la quantité d'informations applicables
 2456 disponibles dépend du stade de développement (par exemple, les dispositifs médicaux
 2457 utilisés dans un MTI expérimental combiné peuvent être également au stade
 2458 expérimental et, dans ce cas, le rôle de la PQ consiste à s'assurer que les spécifications
 2459 de qualité définies par le fabricant sont bien respectées). Pour les MTI expérimentaux,

²² Les MTI qui contiennent ou consistant en des tissus ou cellules sont exemptés du dispositif de sécurité conformément au règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur le conditionnement des médicaments à usage humain, (JO L32, 9.2.2016, p. 1).

2460 l'évaluation de la PQ doit se baser sur toutes les données et informations disponibles
2461 concernant la qualité du MTI expérimental.

2462 11.30. (b) Certification du lot de produit fini par la PQ. La PQ doit certifier que chaque lot de
2463 production a été fabriqué et vérifié conformément aux exigences de l'autorisation de
2464 mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, ainsi qu'à toutes autres exigences
2465 réglementaires applicables, y compris des BPF.

2466 11.31. La certification doit être enregistrée par la PQ dans un registre ou dans un document
2467 équivalent prévu à cet effet, qui doit être tenu à jour. Le registre ou document
2468 équivalent doit être mis à la disposition des autorités compétentes pendant un an après
2469 la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification
2470 du lot par la PQ, le délai le plus long s'appliquant.

2471 11.32. Concernant les MTI expérimentaux, la certification est enregistrée dans un registre
2472 ou dans un document équivalent qui doit être conservé au moins cinq ans après la fin
2473 ou l'interruption officielle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

2474 11.33. (c) Attribution du statut de libération du lot. Il s'agit de l'étape de libération effective du
2475 lot pour la vente, l'exportation ou (dans le cas d'un MTI expérimental) l'utilisation
2476 dans une étude clinique.

2477 11.34. La notification au site de libération par une PQ, indiquant que la certification a été
2478 réalisée, doit être formelle et sans ambiguïté.

2479 Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux

2480 11.35. Les MTI expérimentaux restent sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de
2481 libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes
2482 suivantes : certification par la PQ et libération par le promoteur pour leur utilisation dans un
2483 essai clinique. Le processus de libération du produit destiné à une utilisation dans le site
2484 clinique doit être approuvé par le promoteur et le fabricant, en tenant compte de la durée de
2485 conservation du produit. Ces deux étapes doivent être documentées de façon appropriée.

2486 11.36. Les transferts de MTI expérimentaux d'un lieu de recherche à un autre doivent rester
2487 exceptionnels. Lorsqu'ils ont lieu, la PQ – en accord avec le promoteur – doit définir les
2488 conditions spécifiques dans lesquelles ils doivent se dérouler.

2489 **11.3.2. Libération des lots avant l'obtention des résultats du contrôle de la qualité**

2490
2491 11.37. En raison de leur courte durée de conservation, certains MTI peuvent être libérés avant que
2492 toutes les analyses de contrôle de la qualité aient été réalisées. Dans ce cas, il est possible
2493 de définir une procédure de certification et de libération des lots à différentes étapes, par
2494 exemple :

2495 11.38. Évaluation par une ou des personnes désignées des dossiers de production du lot, des
2496 résultats de la surveillance de l'environnement (le cas échéant) et des résultats analytiques

- 2497 disponibles pour examen afin de préparer la certification initiale par la PQ, qui autorise la
2498 libération en vue de l'administration du médicament.
- 2499 11.39. Évaluation des résultats définitifs des tests analytiques et de toute autre information
2500 disponible pour la certification finale par la PQ.
- 2501 11.40. La délégation des tâches à la ou aux personnes désignées ainsi que la procédure de
2502 certification et de libération des lots doivent être décrites par écrit.
- 2503 11.41. Une procédure doit être mise en place pour décrire les mesures à prendre (dont la liaison
2504 avec le personnel clinique) lorsque les résultats des tests ne sont pas conformes aux
2505 spécifications après la libération du produit.
- 2506 11.42. Il est reconnu, dans le cas des MTI, que des produits hors spécifications ne sont pas toujours
2507 imputables à des défaillances du procédé de fabrication (par exemple, des facteurs
2508 idiopathiques du patient). Tous les cas de produits hors spécifications doivent être examinés
2509 et, lorsqu'une défaillance a été identifiée dans le procédé de fabrication, les actions
2510 correctives et/ou préventives nécessaires doivent être mises en place pour éviter sa
2511 récurrence. Dans le cas d'écarts récurrents, la nécessité de modifier le procédé de fabrication
2512 doit être étudiée.
- 2513 **11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée**
- 2514 11.43. Le procédé de fabrication est essentiel pour la qualité, ainsi que les attributs de sécurité et
2515 d'efficacité des MTI, et il est donc particulièrement important de s'assurer que le procédé
2516 de fabrication et les méthodes de contrôle utilisées sont conformes à l'autorisation de mise
2517 sur le marché/d'essai clinique et que les BPF sont respectées. À cet égard, le processus de
2518 certification et de libération des lots ainsi que le rôle de la PQ sont essentiels.
- 2519 11.44. Dans certains cas, il est impératif que la fabrication du MTI soit réalisée sur des sites
2520 proches du patient (par exemple, pour les MTI à courte durée de conservation, si l'utilisation
2521 de cellules fraîches présente un avantage clinique par rapport à la congélation des matières
2522 premières de départ/du produit fini, *etc.*). Dans ce cas, il peut être nécessaire de
2523 décentraliser la fabrication des MTI vers plusieurs sites de façon à atteindre les patients
2524 dans toute l'UE (« fabrication décentralisée »). Ce scénario peut intervenir dans le cadre des
2525 MTI autorisés comme des MTI expérimentaux.
- 2526 11.45. Le processus de certification et de libération des lots devient particulièrement important
2527 dans le cas des MTI fabriqués dans le cadre d'un système décentralisé, car la fabrication
2528 dans plusieurs sites augmente le risque de variabilité du produit. En particulier, le processus
2529 de certification et de libération des lots doit garantir que chaque lot libéré, quel que soit le
2530 site, a été fabriqué et vérifié conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le
2531 marché/autorisation d'essai clinique, ainsi qu'aux autres exigences réglementaires
2532 applicables, incluant la conformité aux BPF. À cet effet, les aspects suivants doivent être
2533 pris en compte :

- 2534 11.46. (a) Un « site central », qui doit être établi dans l'UE, doit être identifié. Ce site central est
2535 responsable de la supervision des sites décentralisés. Le site central assume, dans ce
2536 but, au moins les tâches suivantes :
- 2537 (i) garantir que le personnel assurant le processus de certification et de libération
2538 des lots a les qualifications et les formations appropriées à ses fonctions, et
- 2539 (ii) réaliser des audits pour confirmer que le processus de certification et de
2540 libération des lots (tel que décrit dans les procédures) est respecté.
- 2541 11.47. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/exploitant/promoteur peut être le
2542 site central dans le cas où ce même titulaire de l'autorisation de mise sur le
2543 marché/exploitant/promoteur assume également le rôle de fabricant.
- 2544 11.48. (b) Le site central et les sites décentralisés doivent établir un contrat/accord technique
2545 par écrit établissant les responsabilités de chaque partie, y compris la responsabilité
2546 de chaque PQ.
- 2547 11.49. (c) Les étapes du processus de certification et de libération des lots doivent être définies
2548 par écrit (procédure). Les responsabilités de chaque site/acteur concerné doivent être
2549 clairement expliquées. Il ne doit y avoir aucune lacune ni aucun recoupement
2550 inexpliqué au niveau des responsabilités du personnel concerné. Le processus doit
2551 également être expliqué, le cas échéant, dans le contexte de la demande d'autorisation
2552 de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 2553 11.50. (d) Une PQ établie dans l'UE doit assumer la responsabilité ultime de la certification du
2554 lot. Il doit toutefois être possible pour la PQ d'un site central de prendre en compte
2555 les données/informations qui lui sont transmises par le personnel qualifié et formé
2556 des sites décentralisés.
- 2557 11.51. (e) En cas de déviation relevée sur les sites décentralisés, ladite déviation doit être
2558 approuvée par écrit par le responsable désigné (après avoir évalué son impact sur la
2559 qualité, la sécurité et l'efficacité), avec la PQ le cas échéant. Les déviations doivent
2560 être examinées dans le but d'en identifier la cause racine et de prendre des mesures
2561 correctives et préventives, le cas échéant. Tout défaut, écart ou non-conformité en
2562 termes de qualité doit être immédiatement signalé au site central.

2563 **11.4. Gestion des déviations non planifiées**

- 2564 11.52. Dès lors que les spécifications du produit fini sont respectées, une PQ peut envisager de
2565 confirmer la conformité/certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé
2566 de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytiques, sous réserve des conditions
2567 suivantes :
- 2568 (i) une évaluation approfondie de l'impact de cette déviation permet d'étayer la
2569 conclusion selon laquelle celle-ci n'a pas d'effet négatif sur la qualité, la sécurité ou
2570 l'efficacité du produit, et

- 2571 (ii) le besoin d'inclure le ou les lots concernés au programme de stabilité en cours ait été
2572 évalué, le cas échéant.

2573 **11.5. Administration d'un produit non conforme aux spécifications**

2574 11.53. De façon exceptionnelle, l'administration de cellules/tissus contenus dans un MTI fabriqué
2575 à base de cellules/tissus hors spécifications peut être nécessaire pour le patient. Lorsque
2576 l'administration du produit est nécessaire pour éviter un danger important et immédiat pour
2577 le patient, et en tenant compte des options alternatives pour celui-ci ainsi que des
2578 conséquences s'il ne recevait pas les cellules/tissus contenues dans le produit, la mise à
2579 disposition du produit au médecin prescripteur se justifie.

2580 11.54. À réception de la demande du médecin prescripteur, le fabricant doit fournir à ce dernier
2581 son évaluation des risques et l'informer que le produit hors spécifications est mis à
2582 disposition à sa demande. La confirmation du médecin qui accepte le produit doit être
2583 enregistrée par le fabricant. Dans le cadre d'un essai clinique, le fabricant doit
2584 immédiatement informer le promoteur de tels événements. À son tour, le promoteur doit
2585 informer les autorités compétentes concernées. Pour les produits autorisés, le titulaire de
2586 l'autorisation de mise sur le marché, l'exploitant, et l'autorité compétente du site de
2587 libération des lots doivent être informés.

2588 **12. Contrôle de la qualité**

2589 **12.1. Principes généraux**

2590 12.10. Le contrôle de la qualité (CQ) vise à garantir que les essais nécessaires et appropriés ont
2591 bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas
2592 libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou leur
2593 distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne
2594 se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions
2595 qui peuvent concerner la qualité du produit.

2596 12.11. La personne responsable du contrôle de la qualité doit garantir que les locaux et les
2597 équipements dans lesquels se déroulent les opérations de contrôle de la qualité sont
2598 appropriés et entretenus dans des conditions adaptées et que le personnel qui travaille sous
2599 sa responsabilité est correctement formé. Des contrôles en cours de procédé peuvent être
2600 effectués dans la zone de production, à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour le
2601 produit.

2602 12.12. La personne responsable du contrôle de la qualité supervise toutes les procédures de
2603 contrôle de la qualité. En particulier, elle assume la responsabilité des tâches suivantes :

2604 (ii) l'approbation des spécifications, instructions d'échantillonnage, méthodes de
2605 contrôle et autres procédures de contrôle de la qualité.

2606 (iii) l'approbation des conditions de réalisation des contrôles lorsque ces derniers sont
2607 externalisés.

2608 (iv) le contrôle des matières premières, matières premières de départ, dispositifs
2609 médicaux utilisés dans les MTI combinés, matériels d'emballage, produits
2610 intermédiaires, produits en vrac et produits finis (y compris leur approbation ou
2611 refus). Dans le cas de produits autologues ou allogéniques dans un contexte de
2612 donneur compatible, la correspondance entre la matière de départ et le destinataire
2613 doit être vérifiée (les informations sur l'origine des cellules/tissus doivent être
2614 vérifiées).

2615 Exceptionnellement, en cas de libération de matériels périmés pour une utilisation
2616 dans le procédé de fabrication, la personne responsable du contrôle de la qualité doit
2617 en garantir la qualité en procédant à de nouveaux contrôles appropriés.

2618 (v) la supervision du contrôle des échantillons de matières et de produits de référence
2619 et/ou de dépôt, s'il y a lieu.

2620 (vi) la garantie que tous les contrôles nécessaires sont réalisés et que les dossiers associés
2621 sont évalués.

2622 (vii) la garantie de la surveillance de la stabilité des produits.

2623 (viii) la participation aux enquêtes relatives à la qualité du produit.

2624 12.13. Les enregistrements relatifs aux activités mentionnées ci-dessus doivent être conservés.
2625 Des procédures écrites doivent être mises en place pour les activités énoncées aux points
2626 (iii) à (vi).

2627 12.14. Le personnel de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour
2628 prélever des échantillons et réaliser leurs enquêtes, le cas échéant. Tous les documents
2629 nécessaires à l'évaluation du contrôle de la qualité (par exemple, la description des
2630 procédures ou dossiers du procédé de fabrication et des contrôles) doivent également être
2631 mis à disposition.

2632 **12.2. Échantillonnage**

2633 **12.2.1. Principes généraux**

2634 12.15. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière première, d'articles de
2635 conditionnement ou de produits dont ils sont issus. Les contenants de vrac dans lesquels les
2636 échantillons ont été prélevés doivent être identifiés. Dans le cas d'échantillons de matières
2637 premières stériles ou d'échantillons prélevés durant les activités de transformation,
2638 l'identification de l'échantillon doit être faite par d'autres moyens appropriés.

2639 12.16. Le prélèvement des échantillons doit être effectué et enregistré conformément à des
2640 procédures écrites qui décrivent la méthode d'échantillonnage, incluant la quantité
2641 d'échantillon prélevé, les précautions à prendre, les conditions de stockage, *etc.* Les
2642 contenants doivent porter une étiquette indiquant, au moins, le contenu, le numéro de lot et
2643 la date de l'échantillonnage. Lorsque les contenants sont trop petits, il faut envisager
2644 l'utilisation de codes-barres ou d'autres moyens permettant d'obtenir ces informations.

2645 **12.2.2. Conservation des échantillons**

2646 12.17. Les échantillons sont généralement conservés pour être analysés en tant que de besoin
2647 pendant toute la durée de vie du lot concerné (échantillons de référence) et à des fins
2648 d'identification (échantillon modèle de produit fini dans son conditionnement final).
2649 L'échantillon de référence et l'échantillon modèle peuvent être identiques dans certains cas
2650 (c'est-à-dire, sous forme d'unité de produits finis dans leur conditionnement final).

2651 12.18. De façon générale, un échantillon de référence doit être de taille suffisante pour permettre
2652 de réaliser au moins deux analyses complètes, telles que prévues par l'autorisation de mise
2653 sur le marché/autorisation d'essai clinique. Il est toutefois reconnu que cela peut ne pas
2654 toujours être faisable en raison de la rareté du produit ou de la taille limitée des lots (par
2655 exemple, produits autologues, produits allogéniques dans un contexte de donneur
2656 compatible, produits destinés à des maladies extrêmement rares, produits pour utilisation
2657 dans un essai clinique de phase I avec une production en très petite série).

2658 12.19. L'échantillon modèle doit être contenu dans son conditionnement primaire fini ou dans un
2659 contenant composé du même matériel que le conditionnement primaire dans lequel le
2660 produit est mis sur le marché.

2661 12.20. Les échantillons doivent normalement être stockés dans les conditions prévues dans la
2662 notice ou RCP (résumé des caractéristiques du produit) relatifs au produit. Toutefois, pour
2663 les produits/matériels à courte durée de conservation, il faut définir la possibilité d'utiliser
2664 d'autres conditions de stockage qui optimiseraient la stabilité (*voir* ci-dessous).

2665 12.21. Le plan d'échantillonnage doit être documenté. Il doit être adapté aux caractéristiques
2666 spécifiques du produit. Lors de la définition de la stratégie d'échantillonnage, le fabricant
2667 doit prendre en compte les risques, les restrictions pratiques pouvant exister, et
2668 d'éventuelles mesures d'atténuation (par exemple, une confiance accrue dans les contrôles
2669 en cours de procédé). La stratégie d'échantillonnage du fabricant doit être dûment justifiée.

2670 12.22. En particulier, les aspects suivants s'appliquent :

2671 12.23. Échantillons de matières premières : des échantillons de référence des matières
2672 premières critiques (par exemple, des cytokines, facteurs de croissances, enzymes,
2673 sérum) sont importants pour étudier d'éventuels problèmes de qualité sur le produit.
2674 L'évaluation visant à définir si une matière première spécifique est critique doit être faite
2675 par le fabricant (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur
2676 le marché) au regard des risques spécifiques et d'éventuelles mesures d'atténuation (par
2677 exemple, des contrôles CQ plus importants). Les décisions prises doivent être
2678 documentées. Les échantillons de matières premières critiques doivent être conservés
2679 tout au long de la durée de conservation des matières premières critiques.

2680 12.24. Les échantillons de matières premières de départ doivent généralement être conservés
2681 deux ans après la libération des lots. Il est toutefois reconnu qu'il peut être difficile de
2682 conserver des échantillons en raison de la rareté du produit. Du fait de cette restriction
2683 intrinsèque, il est justifié de ne pas conserver d'échantillons de référence des

2684 cellules/tissus utilisés comme matières premières de départ dans le cas des MTI
2685 autologues et de certains MTI allogéniques (en contexte de donneur compatible). Dans
2686 d'autres cas, où la rareté des produits est également problématique, la stratégie
2687 d'échantillonnage peut être adaptée sous réserve que ce soit justifié et que des mesures
2688 d'atténuation appropriées soient prises.

2689 12.25. Les échantillons de substances actives et de produits intermédiaires doivent
2690 généralement être conservés deux ans après la libération des lots. Il est toutefois reconnu,
2691 pour les MTI, qu'il n'est pas toujours possible de séparer l'échantillonnage des matières
2692 premières de départ, de la substance active, du produit intermédiaire et du produit fini.
2693 Les aspects liés à la rareté des matières premières de départ s'appliquent – de façon
2694 adaptée si nécessaire – à la conservation des échantillons de substances actives et de
2695 produits intermédiaires.

2696 12.26. Échantillons d'article de conditionnement primaire : Les échantillons d'articles de
2697 conditionnement primaire doivent généralement être conservés pendant la même durée
2698 que celle de conservation du produit fini concerné. La conservation d'échantillons
2699 d'articles de conditionnement primaire peut ne pas être nécessaire dans certains cas, au
2700 regard des risques liés aux matériels et/ou à d'autres aspects spécifiques (par exemple,
2701 des contrôles CQ plus importants, un article de conditionnement primaire certifié
2702 comme dispositif médical). Une décision de ne pas conserver d'échantillons d'articles
2703 de conditionnement primaire doit être dûment justifiée et documentée.

2704 12.27. Un échantillon d'une unité dans son conditionnement final (échantillon modèle) doit être
2705 conservé pour chaque lot pendant au moins un an après la date limite d'utilisation. Aucun
2706 échantillon modèle n'est cependant prévu dans le cas des produits autologues ou des
2707 produits allogéniques dans un contexte de donneur compatible, car l'unité produite avec
2708 les tissus/cellules du patient doit lui être administrée. Lorsqu'il est impossible de
2709 conserver un échantillon modèle, des photographies ou copies de l'étiquette peuvent être
2710 ajoutées aux dossiers du lot.

2711 12.28. La durée de conservation des échantillons de matières premières de départ, de substances
2712 actives et de produits intermédiaires doit être adaptée à la stabilité et à la durée de
2713 conservation du produit, et donc, des durées plus courtes peuvent être justifiées. En cas de
2714 courte durée de conservation du produit, le fabricant doit déterminer si la conservation de
2715 l'échantillon dans des conditions qui prolongeraient celle du produit (comme la
2716 cryoconservation) est représentative pour l'objectif visé. Par exemple, la cryoconservation
2717 de cellules fraîches peut rendre l'échantillon impropre à la caractérisation, mais l'échantillon
2718 peut convenir aux essais de stérilité et de sécurité virale (le volume des échantillons peut
2719 être réduit en fonction de l'usage prévu). Lorsque la cryoconservation d'un échantillon est
2720 jugée inadaptée à l'usage prévu, le fabricant doit envisager des approches alternatives (par
2721 exemple, un échantillon de produit intermédiaire tel que des cellules différenciées).

2722 **12.3. Contrôle**

2723 12.29. Le contrôle est important pour garantir que chaque lot satisfait aux spécifications
2724 pertinentes. Les contrôles en cours de fabrication doivent être réalisés aux stades de

- 2725 production appropriés pour contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du
2726 produit.
- 2727 12.30. Le contrôle des matières premières critiques, matières premières de départ, substance
2728 active/produits intermédiaires/produits finis, et le contrôle de stabilité doivent être réalisés
2729 conformément au dossier d'autorisation de mise sur le marché/d'autorisation d'essai
2730 clinique.
- 2731 12.31. Les méthodes de contrôle doivent être validées et les matières de référence doivent être
2732 définies (le cas échéant) pour les contrôles de qualification et de routine. Pour les MTI
2733 expérimentaux, le niveau de validation doit être proportionnel à la phase de développement
2734 et à la criticité des résultats compte tenu des risques pour le patient (*voir* chapitre 10.4).
- 2735 12.32. Les informations suivantes doivent être conservées pour les contrôles réalisés :
- 2736 (i) le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;
- 2737 (ii) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- 2738 (iii) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- 2739 (iv) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les
2740 références à tout certificat d'analyse ;
- 2741 (v) les dates des contrôles ;
- 2742 (vi) les initiales des opérateurs (ou un autre système d'identification approprié) ;
- 2743 (vii) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant (ou
2744 un autre système d'identification approprié) ;
- 2745 (viii) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du
2746 produit), la date et la signature du responsable désigné ;
- 2747 (ix) la référence au matériel utilisé.
- 2748 12.33. Les matériels, réactifs, milieux de culture et substances de référence utilisés pour CQ
2749 doivent être de qualité appropriée et être utilisés conformément aux instructions. Si
2750 nécessaire, une vérification de l'identité et/ou un contrôle doivent être envisagés à réception
2751 ou avant utilisation.
- 2752 Transfert technique des méthodes d'analyse
- 2753 12.34. Le transfert de méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert)
2754 à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.
- 2755 12.35. Le protocole de transfert doit inclure, entre autres, les paramètres suivants :
- 2756 (i) identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthodes de contrôle à transférer ;

- 2757 (ii) identification des besoins de formation supplémentaires ;
- 2758 (iii) identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;
- 2759 (iv) identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments
2760 de contrôle ;
- 2761 (v) les critères d'acceptation.

2762 12.36. Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de
2763 transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du
2764 processus de manière comparative et identifier les domaines nécessitant une nouvelle
2765 validation de la méthode de contrôle est nécessaire, le cas échéant.

2766 **12.4. Programme de suivi de la stabilité**

2767 12.37. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché est octroyée, un programme doit être établi
2768 afin de vérifier, dans les conditions de conservation spécifiées (telles que prévues par
2769 l'autorisation de mise sur le marché), que le produit reste conforme aux spécifications
2770 durant sa durée de conservation (désigné « programme de suivi de la stabilité »). La
2771 méthodologie de ce programme peut varier de l'approche suivie pour obtenir les données
2772 de stabilité soumises dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (par exemple,
2773 une fréquence de contrôle différente), sous réserve que cela soit justifié.

2774 12.38. Les études de suivi de la stabilité doivent généralement être réalisées sur le produit fini
2775 (c'est-à-dire tel que libéré par le fabricant). Lorsque des produits intermédiaires peuvent
2776 être conservés pour des périodes de temps plus longues, il faut envisager d'inclure dans le
2777 programme de stabilité les lots ayant été fabriqués à partir de matières conservées plus
2778 longtemps. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la
2779 phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité.
2780 L'utilisation de matériels de substitution (c'est-à-dire de matériels dérivés de volontaires
2781 sains) est acceptable dans le cas de produits autologues (ou dans un contexte de donneur
2782 compatible), où le lot doit être administré dans sa totalité au patient.

2783 12.39. Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent être adaptés pour permettre une
2784 analyse des tendances. Il est généralement prévu qu'au moins un lot de produit soit inclus
2785 chaque année dans le programme de stabilité, à moins qu'aucun ne soit produit une année
2786 donnée ou qu'une fréquence différente soit justifiée pour toute autre raison. Les résultats
2787 hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une
2788 investigation et leur impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être évalué et
2789 communiqué aux autorités compétentes, le cas échéant.

2790 **13. Activités externalisées**

2791 **13.1. Principes généraux**

2792 13.10. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant (y compris les
2793 prestations de conseil) en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le cas

2794 échéant, le rôle et les responsabilités en cas de détection de défauts qualité doivent être
2795 clairement définis dans le contrat, de même que les obligations de traçabilité pour chaque
2796 partie.

2797 **13.2. Obligations du donneur d'ordre**

2798 13.11. Avant d'externaliser une activité, le fabricant ou, le promoteur ou le titulaire de
2799 l'autorisation de mise sur le marché (« donneur d'ordre ») doit évaluer l'aptitude du sous-
2800 traitant à mener à bien les activités externalisées conformément aux termes de l'autorisation
2801 de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et aux autres règlements en vigueur,
2802 comprenant le respect des BPF.

2803 13.12. Exceptionnellement, lorsque l'activité externalisée est un test très spécifique (par exemple,
2804 réalisation d'un caryotype), il est acceptable que le sous-traitant ne possède pas de certificat
2805 BPF, à condition qu'il respecte des normes qualité appropriées à l'activité externalisée (par
2806 exemple, la norme ISO concernée), et que cela soit dûment justifié.

2807 13.13. Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations sur le
2808 produit/procédé de fabrication, ainsi que toute autre donnée nécessaire à la réalisation
2809 correcte des opérations sous contrat.

2810 13.14. Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et
2811 résultats liés aux activités externalisées.

2812 **13.3. Obligations du sous-traitant**

2813 13.15. Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par
2814 le donneur d'ordre (par exemple, locaux adéquats, équipements adaptés, personnel
2815 compétent, *etc.*). Une attention particulière doit être portée à la prévention de la
2816 contamination croisée et au maintien de la traçabilité.

2817 13.16. Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications du procédé, des locaux,
2818 équipements, méthodes de contrôle, spécifications ou tout autre élément relatif à l'activité
2819 externalisée sans l'accord préalable du donneur d'ordre.

2820 13.17. Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, ainsi que les échantillons de
2821 référence doivent être conservés par le donneur d'ordre soumis à la disposition de ce dernier.

2822 13.18. Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter les activités qui lui sont confiées à une tierce partie
2823 sans l'accord du donneur d'ordre.

2824 13.19. Le sous-traitant doit permettre au donneur d'ordre et aux autorités compétentes de réaliser
2825 des audits/inspections concernant les activités externalisées.

2826

2827 **14. Défauts qualité et rappels de produits**

2828 **14.1. Défauts qualité**

- 2829 14.10. Il faut mettre en place un système garantissant que toutes les réclamations relatives à la
2830 qualité, qu'elles soient reçues verbalement ou par écrit, soient enregistrées et fassent l'objet
2831 d'une enquête minutieuse. Le personnel responsable de la gestion des réclamations et des
2832 investigations sur les défauts qualité doit être indépendant des services commerciaux, à
2833 moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du ou
2834 des lot(s) concerné(s) ne fait pas partie des personnes en charge de l'investigation, alors elle
2835 doit être rapidement informée.
- 2836 14.11. Les procédures opératoires doivent être détaillées et décrivent les actions à entreprendre dès
2837 la réception d'une réclamation, indiquant en particulier l'identification de la ou des causes
2838 principales les plus probables du défaut de qualité, l'évaluation du ou des risques que
2839 représente ce défaut de qualité, la nécessité d'appliquer des mesures correctives ou
2840 préventives appropriées, l'évaluation de l'impact que toute action de rappel aurait sur la
2841 disponibilité du médicament pour les patients, et les communications internes et externes
2842 qui doivent être faites. Dans le cas où la cause principale ne peut pas être déterminée, il faut
2843 identifier les causes les plus probables.
- 2844 14.12. Si des informations supplémentaires sur la santé d'un donneur (humain ou animal) affectant
2845 la qualité du produit deviennent disponibles après l'obtention dudit produit, une analyse des
2846 risques et de la nécessité de prendre des mesures correctives ou préventives sont également
2847 requises.
- 2848 14.13. Lorsqu'on découvre ou on suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner
2849 d'autres lots (ou, le cas échéant, d'autres produits) pour déterminer s'ils sont également
2850 concernés.
- 2851 14.14. Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défauts
2852 qualité précédents ou de toute autre information pertinente, à la recherche de toute indication
2853 sur un problème particulier ou récurrent.
- 2854 14.15. La priorité lors d'une investigation doit être de garantir que les mesures appropriées de
2855 gestion des risques sont prises pour assurer la sécurité des patients. Toutes les décisions et
2856 mesures prises suite à un défaut qualité doivent être documentées. L'efficacité des mesures
2857 correctives et/ou préventives mises en application prises doit faire l'objet d'une surveillance.
- 2858 14.16. Les dossiers relatifs aux défauts qualité doivent être conservés et utilisés pour évaluer
2859 l'existence éventuelle de problèmes récurrents. Les autorités compétentes doivent être
2860 informées rapidement si un défaut qualité est confirmé (défaut de fabrication, détérioration
2861 du produit, détection d'une falsification, non-conformité à l'autorisation de mise sur le
2862 marché ou au dossier des spécifications du produit, ou tout autre problème sérieux de
2863 qualité) sur un MTI et si ce défaut peut entraîner le rappel du produit ou une restriction
2864 anormale de sa distribution. Les déviations inattendues telles que décrites dans le
2865 chapitre 11.4 ne doivent pas être notifiées.
- 2866 14.17. Dans le cas où le MTI est fabriqué par une entité autre que le titulaire de l'autorisation de
2867 mise sur le marché/promoteur, le rôle et les responsabilités du fabricant, du titulaire de
2868 l'autorisation de mise sur le marché/promoteur et de toute tierce partie concernant

2869 l'évaluation, la prise de décision, la communication des informations et l'application des
2870 actions visant à réduire les risques doivent être établis par écrit.

2871 Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux

2872 14.18. Dans le cas où le protocole d'un essai clinique exige la mise en insu des médicaments
2873 expérimentaux, le fabricant doit mettre en place une procédure de levée rapide de l'insu pour
2874 ces produits afin de permettre leur rappel rapide dans le cas où cela serait nécessaire. Le
2875 fabricant doit garantir que la procédure n'indique l'identité du produit en insu que dans la
2876 mesure où cela est nécessaire.

2877 **14.2. Rappels de produits et autres actions visant à réduire les risques**

2878 14.19. Les mesures visant à traiter les défauts qualité doivent être proportionnelles aux risques et
2879 la priorité doit être donnée à la protection des patients. Chaque fois que cela est possible, les
2880 actions à prendre doivent au préalable faire l'objet d'une discussion avec les autorités
2881 compétentes concernées.

2882 14.20. Des procédures écrites doivent être établies pour le rappel de produits, notamment comment
2883 lancer un rappel, qui doit être informé en cas de rappel (y compris les autorités compétentes
2884 et les sites cliniques concernés), et comment les produits rappelés doivent être traités. La
2885 procédure doit établir un bilan comparatif entre les quantités livrées et récupérées, et être
2886 enregistrée. La destruction documentée d'un produit défectueux sur un site clinique est une
2887 alternative acceptable au retour d'un produit. Les produits faisant l'objet du rappel doivent
2888 être clairement identifiés et mis à l'écart.

2889 14.21. Il faut s'assurer que les opérations de rappel peuvent être entreprises rapidement et à tout
2890 moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés dans le but de protéger la santé
2891 publique, avant même d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) ou l'étendue du défaut
2892 qualité.

2893 14.22. Afin de tester la procédure de rappel, dans le cas des MTI autorisés, la nécessité de procéder
2894 à des exercices de simulations doit être envisagée. Il est toutefois reconnu qu'une action de
2895 rappel simulée peut ne pas être appropriée dans certains contextes (par exemple, pour les
2896 MTI autologues, les MTI allogéniques dans un contexte de donneur compatible, les MTI
2897 pour lesquels le délai entre la fabrication et l'administration du produit au patient est très
2898 court).

2899 14.23. L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de tout
2900 lancement d'opération de rappel de produit, à moins qu'une action urgente ne soit nécessaire
2901 pour protéger la santé publique.

2902 14.24. Un plan d'action doit être établi dans les cas où le produit ne peut pas être rappelé, dans la
2903 mesure où il a déjà été administré au(x) patient(s).

2904 14.25. En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts
2905 qualité peuvent être envisagées comme la diffusion d'informations appropriées aux
2906 professionnels de santé.

2907 Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux.
2908 14.26. Les procédures de rappel des MTI expérimentaux, et la documentation associée, doivent
2909 être approuvées par le promoteur en collaboration avec le fabricant, s'ils sont différents. Le
2910 fabricant, l'investigateur et le représentant du promoteur ont connaissance de leurs
2911 obligations dans le cadre de cette procédure de rappel. Afin de faciliter le rappel, des
2912 inventaires détaillés des expéditions faites par le fabricant sont tenus à jour.

2913 **15. Mesures de contrôle de l'environnement pour les MTI composés tout**
2914 **ou partie d'OGM**

2915 15.10. La manipulation de MTI composés en tout ou parti d'OGM peut représenter un risque pour
2916 l'environnement, et nécessite la mise en place de mesures de contrôle supplémentaires. Tout
2917 d'abord, une évaluation des risques doit être faite en tenant compte du risque du MTI isolé,
2918 ainsi que du risque en cas de multiplication du MTI à l'intérieur de la cellule hôte
2919 permissive. L'évaluation des risques doit permettre de classer les produits dans des
2920 catégories de risque négligeable, faible, modéré ou élevé pour l'environnement.

2921 15.11. Des mesures de confinement, y compris des mesures relatives à la conception des locaux,
2922 des mesures techniques et d'organisation et des mesures portant sur le traitement des résidus
2923 doivent être établies selon le risque du produit manipulé.

2924 15.12. Lorsqu'on utilise des vecteurs viraux de réplication limitée, il faut mettre en place des
2925 mesures empêchant l'introduction de virus de type sauvage susceptibles d'entraîner la
2926 formation de vecteurs recombinants compétents pour la réplication. La manipulation de
2927 vecteurs viraux doit se dérouler dans une zone séparée et sous un poste de sécurité
2928 microbiologique ou dans un isolateur.

2929 15.13. Des mesures de décontamination appropriées doivent être mises en œuvre lorsque le
2930 personnel ou le matériel quitte une zone contenant des OGM pour se rendre dans une zone
2931 qui n'en contient pas ou qui contient des OGM différents. Les flux unidirectionnels doivent,
2932 si possible, être privilégiés.

2933 15.14. Des plans de secours (adaptés au niveau de risque) doivent également être mis en place et
2934 couvrir les actions à mettre en œuvre en cas de rejet accidentel dans l'environnement. Ce
2935 plan doit prévoir des mesures/procédures de confinement, de protection du personnel, de
2936 nettoyage, de décontamination, de gestion des déchets, ainsi que la notification des autorités
2937 locales compétentes et, le cas échéant, des services d'urgence.

2938 15.15. Dans le cas des MTI autorisés, l'évaluation des risques, les mesures de confinement et le(s)
2939 plan(s) de secours doivent faire partie du plan de gestion des risques.

2940 15.16. Cette section s'applique sans préjudice des exigences prévues par la réglementation
2941 française relative aux organismes génétiquement modifiés^{23,24}.

2942 **16. Reconstitution du produit après libération des lots**

2943 **16.1. Activités de reconstitution**

2944 16.10. Les activités de reconstitution peuvent se dérouler sur le site d'administration (par exemple,
2945 dans des pharmacies à usage intérieur) en dehors d'un environnement conforme aux BPF.

2946 16.11. Dans ce guide, le terme « reconstitution » concerne les activités requises après la libération
2947 des lots et avant l'administration du MTI au patient, et qui ne peuvent pas être considérées
2948 comme une étape de fabrication.²⁵ Aucune activité qui entraîne une manipulation
2949 substantielle ne peut toutefois être considérée comme une reconstitution (par exemple,
2950 culture). Les manipulations substantielles doivent être réalisées conformément aux BPF.

2951 16.12. Les activités suivantes sont des exemples de reconstitution pour les MTI. Ces exemples ne
2952 peuvent pas être extrapolés aux médicaments autres que les MTI :

- 2953 • Les étapes de décongélation, lavage, changement de tampon, centrifugation nécessaires
2954 pour éliminer la solution de conservation (par exemple, le DMSO), élimination des
2955 impuretés liées au procédé (quantité résiduelle de solution de conservation, cellules
2956 mortes), y compris la filtration.
- 2957 • (Re)mise en suspension, dissolution ou dilution dans du solvant ou une solution tampon,
2958 dispersion.
- 2959 • Mélange du produit avec les cellules du patient, avec un adjuvant et/ou d'autres
2960 substances ajoutées en vue de l'administrer (matrices incluses). Cependant, le mélange
2961 d'un vecteur de thérapie génique avec des cellules autologues constitue une activité de
2962 fabrication qui doit être réalisée selon les BPF.
- 2963 • Division du produit et utilisation en parties séparées, adaptation de la dose (par exemple,
2964 nombre de cellules).
- 2965 • Chargement dans des dispositifs d'administration/chirurgicaux, transfert vers une poche
2966 de perfusion/seringue.

2967 16.13. Les étapes ci-dessus ne peuvent faire partie des activités de reconstitution que s'il est
2968 dûment justifié qu'elles ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du procédé de fabrication
2969 avant la libération des lots sans entraîner d'effet négatif sur le produit. De plus, les activités
2970 ci-dessus ne peuvent être considérées comme une « reconstitution » que lorsqu'elles sont

²³ Législation et réglementation transposant la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil, (JO L 106, 17.4.2001, p. 1.)

²⁴ Législation et réglementation transposant la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du mercredi 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, (JO L 125, 21.5.2009, p. 75.)

²⁵ Le broyage et le façonnage font partie des interventions chirurgicales et ne constituent donc pas une activité ni de fabrication ni de reconstitution.

2971 réalisées sur le site d'administration (c'est-à-dire, ces étapes ne peuvent pas être
2972 externalisées auprès d'une tierce partie qui ne se conforme pas aux BPF).

2973 **16.2. Obligations du fabricant des MTI concernant les activités de reconstitution**

2974 16.14. Le fabricant ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le
2975 marché, doit décrire le procédé de reconstitution, y compris les équipements utilisés et les
2976 exigences à respecter sur le site d'administration. Les instructions doivent être suffisamment
2977 détaillées et claires afin d'éviter tout effet négatif sur la qualité du produit (par exemple,
2978 lorsque la reconstitution implique une décongélation, le délai d'attente à température
2979 ambiante, la vitesse de changement de température durant la décongélation, l'utilisation
2980 d'un bain-marie, *etc.* doivent être décrits).

2981 16.15. De même, lorsque la reconstitution nécessite l'utilisation de solvants et/ou d'autres
2982 matériels, ceux-ci doivent être précisés ou fournis, le cas échéant.

2983 16.16. Dans le cas des MTI autorisés, le fabricant doit valider les procédés de reconstitution depuis
2984 la libération des lots jusqu'à l'administration du produit au patient, c'est-à-dire que par le
2985 biais des études appropriées, il doit être démontré que le procédé de reconstitution
2986 spécifique est suffisamment robuste et homogène pour que le produit soit administré sans
2987 effet négatif sur le profil de qualité/sécurité/efficacité du MTI.

2988 16.17. La conformité du site d'administration au procédé de reconstitution défini ne relève pas
2989 de la responsabilité du fabricant et n'entre également pas dans le cadre des BPF.

2990 **17. Production automatisée des MTI**

2991 **17.1. Principes généraux**

2992 17.10. Si le système de production automatisé (ci-après désigné « équipement automatisé ») génère
2993 un produit satisfaisant à la définition d'un MTI, les exigences du règlement (CE)
2994 n° 1394/2007 s'appliquent. Par conséquent, dans le cas des MTI autorisés ou des MTI
2995 utilisés dans le cadre d'un essai clinique, les exigences des BPF (telles qu'elles sont établies
2996 dans ce guide) s'appliquent.

2997 17.11. L'utilisation d'un équipement automatisé peut faciliter la conformité à certaines exigences de
2998 BPF et apporter également certains avantages pour la qualité du produit. Cette section
2999 présente certains aspects spécifiques de l'utilisation de cette technologie dans la fabrication
3000 des MTI mais, sauf mention contraire, les autres sections de ce guide s'appliquent également.

3001 **17.2. Équipement automatisé**

3002 17.12. Le fabricant de MTI est responsable de la qualité du MTI et doit donc garantir l'adéquation
3003 de l'équipement automatisé à son usage spécifique prévu.

3004 17.13. Il est possible pour un équipement automatisé de réduire le niveau d'effort nécessaire pour
3005 démontrer son adéquation avec l'usage prévu, lorsqu'il est certifié pour l'usage prévu,
3006 conformément à la législation européenne sur les dispositifs médicaux (marquage CE),
3007 toute fois il convient d'insister sur le fait que le marquage CE peut ne pas être pertinent

- 3008 (c'est-à-dire, si l'équipement automatisé n'est pas qualifié comme dispositif médical) et, en
3009 tout cas, que le marquage CE ne suffit pas seul à en démontrer l'adéquation selon les
3010 exigences de ce guide.
- 3011 17.14. Les obligations suivantes qui incombent au fabricant de MTI revêtent une importance
3012 particulière :
- 3013 17.15. Qualification de l'équipement : le processus de qualification décrit dans le chapitre 10.1
3014 s'applique. Le cahier des charges des utilisateurs doit être clair, sans ambiguïté et
3015 suffisamment détaillé pour garantir l'adéquation de l'équipement automatisé avec les
3016 opérations prévues.
- 3017 17.16. De même, le fabricant de MTI doit disposer d'informations suffisantes de la part du
3018 fabricant de l'équipement automatisé afin de comprendre le fonctionnement de
3019 l'équipement automatisé et d'identifier les étapes critiques pour la qualité, la sécurité et
3020 l'efficacité du produit. Des essais et procédures opératoires supplémentaires doivent être
3021 établis par le fabricant des MTI le cas échéant (par exemple, en cas de manquements
3022 dans les informations fournies par le fabricant de l'équipement automatisé, ou d'écarts
3023 avec les consignes d'utilisation fournies).
- 3024 17.17. L'équipement automatisé ne doit pas être utilisé hors des recommandations de son
3025 fabricant/fournisseur, à moins que le nouveau mode opératoire ait été entièrement validé.
- 3026 17.18. Des procédures opératoires standardisées doivent être mises au point. Elles doivent être
3027 claires et suffisamment détaillées pour garantir que les opérateurs comprennent le
3028 procédé de fabrication et les risques qui y sont associés. Ces procédures doivent
3029 également garantir que tout écart est rapidement identifié et que les mesures appropriées
3030 sont prises si nécessaire.
- 3031 17.19. Maintenance appropriée : Il est essentiel d'assurer la maintenance de l'équipement
3032 automatisé pour garantir des conditions d'utilisation optimales et éviter tout écart /
3033 dysfonctionnement.
- 3034 17.20. Le fabricant de l'équipement automatisé doit décrire un programme
3035 d'entretien/étalonnage à intervalles réguliers pour garantir son bon fonctionnement. De
3036 même, le fabricant de MTI doit garantir que le programme de maintenance est bien
3037 respecté. Le cas échéant, le partage des responsabilités entre le fabricant de l'équipement
3038 automatisé et le fabricant des MTI doit être défini par écrit.
- 3039 17.21. Procédé aseptique : L'équipement automatisé doit être utilisé uniquement dans des
3040 conditions qui garantissent un traitement aseptique (par exemple, validation des
3041 procédés de nettoyage, stérilisation de matériels réutilisables en contact avec le produit,
3042 vérifications appropriées de l'intégrité de l'équipement, au moyen par exemple d'un test
3043 de maintien de pression ou d'étanchéité, *etc.*).
- 3044 17.22. La documentation des lots et l'enregistrement de la traçabilité doivent être conservés.

3045 **17.3. Personnel**

3046 17.23. Le personnel impliqué dans la production doit être convenablement formé et doit
3047 comprendre les risques associés au procédé (y compris les risques liés à l'efficacité du
3048 produit).

3049 **17.4. Locaux**

3050 17.24. Comme expliqué dans le chapitre 9.5.1, la salle dans laquelle un système fermé est utilisé
3051 doit être au moins de classe D. Le transfert de matériel depuis/vers l'équipement est une
3052 étape critique et une procédure validée doit être mise en place pour protéger le produit
3053 contre tout risque de contamination.

3054 17.25. Le chapitre 9.5.1 explique également les conditions dans lesquelles les systèmes fermés
3055 peuvent, exceptionnellement, être mis en place dans un environnement contrôlé mais non
3056 classé.

3057 **17.5. Validation de la production et du procédé**

3058 17.26. Le moment auquel débute et finit le procédé de fabrication doit être défini, et le rôle et les
3059 responsabilités de tous les acteurs concernés aux différents stades du procédé doivent être
3060 clairement établis.

3061 17.27. Les possibilités de contrôles en cours de procédé peuvent être limités par les opérations de
3062 maintien du système fermé. Dans ce cas, une surveillance en continu des paramètres
3063 critiques du procédé et d'autres paramètres d'entrée qui affectent la qualité du produit (tels
3064 qu'identifiés dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) doit être
3065 assurée si elle est techniquement possible. Dans le cas où la surveillance en continu n'est
3066 pas techniquement possible, il faut assurer une surveillance à intervalles appropriés au
3067 regard de la criticité du paramètre et des risques associés. Les données sur les paramètres
3068 du procédé doivent être conservées dans les dossiers des lots.

3069 17.28. Le procédé aseptique doit également être validé par un test de simulation du procédé à
3070 l'aide d'un milieu de culture. Une fréquence semestrielle est recommandée, mais elle peut
3071 être adaptée en fonction des risques (voir chapitre 9.5.2).

3072 **17.6. Personne qualifiée et certification des lots**

3073 17.29. La certification des lots est une exigence fondamentale pour tous les médicaments, y
3074 compris pour les MTI fabriqués à l'aide d'un équipement automatisé.
3075

3076 **Glossaire**

3077 **1. Médicament de thérapie innovante (MTI) :** médicament de thérapie génique,
3078 médicament de thérapie cellulaire somatique et produit issu de l'ingénierie tissulaire tel
3079 que défini dans l'article 2 du règlement sur les MTI.

3080 **2. Animaux**

3081 - **Animal fondateur :** animal à partir duquel ont été initialement élevés les animaux
3082 sources/donneurs.

3083
3084 - **Exempts de micro-organisme pathogène spécifiés (SPF) :** Matières animales (par
3085 exemple, embryons ou cultures cellulaires de poulet) utilisées pour la production ou le
3086 contrôle de la qualité des MTI et dérivées de groupes (par exemple, cheptels ou troupeaux)
3087 d'animaux exempts d'organisme pathogène spécifié. Ces cheptels ou troupeaux sont
3088 définis comme étant des animaux partageant un environnement commun et ayant leurs
3089 propres soigneurs qui ne sont pas en contact avec des groupes non SPF.

3090 **3. Sas :** espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces
3091 (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre
3092 ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le
3093 personnel, soit pour les produits.

3094 **4. Zone :** une « zone » est un espace. Un ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment,
3095 associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiple et possédant un système
3096 de traitement de l'air commun, est considéré comme une seule zone.

3097 - **Zone d'atmosphère contrôlée :** zone conçue, entretenue et contrôlée dans le but
3098 d'empêcher toute contamination particulière et microbiologique. Les références à la
3099 qualification des zones d'atmosphère contrôlée et des dispositifs d'air contrôlé sont
3100 indiquées dans la série de normes ISO 14644.

3101 • **Zone critique d'atmosphère contrôlée :** zone dans laquelle le produit est exposé à son
3102 environnement.

3103 • **Environnement immédiat :** environnement à proximité immédiate d'une zone critique
3104 d'atmosphère contrôlée.

3105 - **Zone de confinement :** zone construite et utilisée (et équipée d'un système de gestion et
3106 de filtration d'air approprié) de façon à empêcher toute contamination de l'environnement
3107 extérieur par des agents biologiques depuis l'intérieur de la zone.

3108
3109 - **Zone séparée :** zone séparée à l'intérieur du site de fabrication qui nécessite une zone de
3110 cryoconservation séparée, une chaîne de production séparée équipée d'un système de

- 3111 traitement de l'air séparé, des restrictions de mouvement du personnel et des équipements
 3112 (sans mesures de décontamination appropriées) et des équipements dédiés réservés
 3113 exclusivement à la production d'un type de produit au profil de risque spécifique.
- 3114 **5. Produit en vrac :** produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion
 3115 du conditionnement final.
- 3116 **6. Campagne de fabrication :** fabrication d'une série de lots d'un même produit en
 3117 séquence, pendant une période de temps donnée, suivie d'un respect strict des mesures
 3118 de contrôle préétablies avant de passer à un autre produit. L'utilisation du même
 3119 équipement pour différents produits est possible, à condition de prendre des mesures de
 3120 contrôle appropriées.
- 3121 **7. Banque de cellules**
- 3122 - *Système de banque de cellules :* un système de banque de cellules est un système dans
 3123 lequel des lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture à partir de cellules issues
 3124 de la même banque de cellules mère. Plusieurs contenants de la banque de cellules mère
 3125 servent à préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules
 3126 doit être validé pour un nombre de passages ou un nombre de doublements de population
 3127 au-delà de ce qui est réalisé durant la production de routine.
 3128
- 3129 - *Banque de cellules mère (MCB) :* aliquote d'un pool unique de cellules (entièrement
 3130 caractérisées) réparties dans des contenants lors d'une opération unique, traitées
 3131 ensemble de sorte à garantir leur uniformité et conservées de sorte à garantir leur stabilité.
 3132 De la banque de cellules mère sont issues toutes les banques de cellules de travail.
 3133
- 3134 - *Banque de cellules de travail (WCB) :* pool homogène de cellules dérivées par culture
 3135 de la banque de cellules mère et destinées à la préparation des cultures cellulaires de
 3136 production.
- 3137 **8. Stock de cellules :** cellules primaires amplifiées jusqu'à obtention d'un nombre donné
 3138 de cellules à aliquoter et utilisées comme matière de départ pour la production d'un
 3139 nombre limité de lots de MTI à base de cellule.
- 3140 **9. Salle d'atmosphère contrôlée :** salle conçue, entretenue et contrôlée dans le but
 3141 d'empêcher toute contamination particulaire et microbiologique des produits. Cette salle
 3142 est dédiée et satisfait toujours aux critères appropriés de classification de propreté de l'air.
- 3143 **10. Validation du nettoyage :** Voir chapitre 10.2
- 3144 **11. Vérification du nettoyage :** collecte de la preuve, par une analyse appropriée après
 3145 chaque lot/campagne, visant à démontrer que les contaminants, les résidus du produit
 3146 précédent ou les agents nettoyants ont été réduits au-dessous d'un seuil prédéfini.

- 3147 **12. Système fermé** : système de traitement conçu et utilisé de façon à éviter que le produit
3148 ou le matériel soit exposé à l'environnement de la salle. Les matériels peuvent être
3149 introduits dans un système fermé, mais tout ajout doit être fait de façon à éviter
3150 l'exposition du produit à l'environnement de la salle (par exemple, grâce à des raccords
3151 stériles ou des systèmes de fusion).
- 3152 Il peut être nécessaire d'ouvrir un système fermé (par exemple, pour installer un filtre ou
3153 réaliser une connexion), mais il doit retrouver son statut de système fermé grâce à une
3154 opération de décontamination ou de stérilisation avant de l'utiliser.
- 3155 **13. Isolateur** : unité décontaminée fournie avec une qualité d'air de classe A (ISO 4.8) ou
3156 supérieure, qui offre un isolement continu et sans faille de son environnement intérieur
3157 par rapport à l'environnement extérieur (c'est-à-dire, du personnel et de l'air présent dans
3158 l'environnement immédiat d'atmosphère contrôlée).
- 3159 **14. Personne qualifiée (PQ)** : Lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien
3160 responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L.5124-2 du CSP ou pharmacien
3161 adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des
3162 lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L.5124-1 du CSP
3163 ou personne répondant aux exigences de l'avant dernier alinéa de l'article R5124-16 du
3164 CSP exerçant dans un établissement pharmaceutique visé à l'article L5124-9-1 du CSP .
3165 Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la
3166 directive 2001/83/CE modifiée.
- 3167 - **Concernant les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-
3168 PP)**, la personne responsable ainsi que la personne responsable intérimaire, mentionnées
3169 à l'article R.4211-37 du code de la santé publique, exercent les fonctions dévolues au
3170 pharmacien responsable dans l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication des
3171 médicaments. Le responsable des activités de site ainsi que le responsable des activités
3172 de site intérimaire, mentionnés à l'article R.4211-37 du code de la santé publique,
3173 exercent les fonctions dévolues au pharmacien délégué.
- 3174
- 3175 - **Concernant les médicaments de thérapie innovante expérimentaux fabriqués dans
3176 les établissements de santé**, la personne qualifiée correspond à la personne responsable,
3177 la personne responsable intérimaire, le responsable des activités ou le responsable
3178 intérimaire des activités visées à l'article R.4211-55.
- 3179 **15. Produit intermédiaire** : produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres
3180 étapes de fabrication avant de devenir un produit en vrac.
- 3181 **16. Ordre de fabrication** : document contenant la demande du promoteur pour la fabrication
3182 d'un produit donné. Le document ne doit comporter aucune ambiguïté et se référer au
3183 dossier de spécifications du produit ainsi qu'au protocole de l'essai clinique approprié.

- 3184 **17. Dossier de spécifications du produit :** dossier contenant, ou faisant référence à des
3185 fichiers contenant, les spécifications, instructions et autres informations nécessaires à la
3186 fabrication d'un médicament expérimental et à la certification des lots. Le contenu
3187 spécifique de ce dossier est détaillé dans chapitre 6.2.
- 3188 **18. Qualification des locaux et des équipements :** voir chapitre 10.1.
- 3189 **19. Qualification des fournisseurs :** processus conçu pour garantir l'adéquation des
3190 fournisseurs. La qualification des fournisseurs peut s'effectuer de différentes manières,
3191 (par exemple par le biais de questionnaires de qualité, d'audits, *etc.*).
- 3192 **20. Matières premières :** Pour les substances actives biologiques, on entend par matière
3193 première, toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des
3194 substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme
3195 les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, les additifs, les tampons utilisés
3196 en chromatographie.
- 3197 **21. Statut d'une salle :**
- 3198 - **Au repos :** état dans lequel tous les systèmes de traitement de l'air et les installations sont
3199 en fonctionnement, mais sans personnel et avec des équipements non utilisés. Les limites
3200 particulières pour l'état au repos doivent être atteintes après un bref temps d'épuration
3201 d'environ 15 à 20 minutes après la fin des opérations.
- 3202 - **En activité :** état dans lequel tous les équipements et installations fonctionnent et le
3203 personnel travaille conformément au procédé de fabrication.
- 3204 **22. Lot de semences**
- 3205 - **Système de lots de semence :** un système de lots de semence est un système selon lequel
3206 des lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un nombre
3207 de passages donné. Pour la production de routine, un lot de semence de travail est préparé
3208 à partir d'un lot de semence primaire. Le produit final est dérivé du lot de semence de
3209 travail et n'a pas subi plus de passages depuis le lot de semence primaire que le nombre
3210 jugé satisfaisant par les études cliniques du point de vue de la sécurité et de l'efficacité.
3211 L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de
3212 travail sont consignés.
- 3213
- 3214 - **Lot de semence primaire :** culture d'un micro-organisme (virus ou bactérie) prélevé dans
3215 une même source en vrac et répartie dans des contenants lors d'une opération unique de
3216 sorte à garantir leur uniformité, empêcher une contamination et garantir leur stabilité.
- 3217
- 3218 - **Lot de semence de travail :** culture d'un micro-organisme (virus ou bactérie) dérivé d'un
3219 lot de semence primaire et destiné à être utilisée en production.
- 3220
- 3221 **22. Manipulation substantielle :** les critères d'une manipulation substantielle sont définis à
3222 l'article 2, point 1 du règlement (UE) n° 1394/2007. Le document de réflexion sur la
3223 classification des médicaments de thérapie innovante fournit d'autres conseils sur leur

3224 application
3225 [\(\[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\]\(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp\)](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp)
3226 [content_000296.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp)).

3227 **23. Matières premières de départ :** On entend par matières premières de départ toutes les
3228 matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite. Pour les
3229 substances actives biologiques, on entend par matière première de départ toute substance
3230 d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine
3231 végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma)
3232 d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques
3233 (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).