

Décision du 6 MAI 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments

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

Vu l'article 5 du 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 ;

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

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.5121-5 et L.5138-3 ;

Vu la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant la publication par la Commission européenne du guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante ;

Considérant la publication par la Commission européenne d'une nouvelle version de l'annexe 2 relative à la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments à usage humain ;

Décide :

Article 1^{er} : L'annexe 2 intitulée « Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain » du guide de bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 modifiée susvisée est remplacée par l'annexe 2 telle qu'annexée à la présente décision.

Article 2 : Les principes de bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante sont définis en conformité avec le guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante annexé à la présente décision. Ces dispositions sont introduites dans une nouvelle partie IV intitulée « Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante » insérée dans le guide mentionné à l'article 1.

Article 3 : Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait, le **6 MAI 2019**

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

ANNEXE 2 : FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN

CHAMP D'APPLICATION

Les méthodes employées dans la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments biologiques à usage humain ("substances actives et médicaments biologiques") constituent un facteur déterminant dans l'élaboration du contrôle réglementaire applicable. Les substances actives et les médicaments biologiques peuvent ainsi être définis en se référant à leur méthode de fabrication. Cette annexe fournit des orientations sur la gamme complète des substances actives et médicaments définis comme biologiques à l'exception des médicaments de thérapie innovante (MTI), définis à l'article 1(1) du Règlement (EC) No 1394/2007¹. Les MTI ne sont pas couverts par les principes directeurs de cette annexe. Les fabricants de MTI doivent se référer au guide BPF spécifique des MTI prévu par l'article 5 du règlement susmentionné.

Cette annexe se compose de deux parties principales :

- a) La partie A contient des recommandations complémentaires pour la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques, depuis le contrôle des lots de semence et des banques de cellules jusqu'aux activités de finition et au contrôle.
- b) La partie B contient d'autres orientations pour une sélection de types de substances actives et de médicaments biologiques.

Cette annexe, ainsi que plusieurs autres annexes du guide des BPF, fournissent des lignes directrices qui complètent celles de la Partie I et de la Partie II du présent guide. Le champ d'application de cette annexe comporte deux aspects :

- a) Etape de fabrication - pour les substances actives biologiques, jusqu'au point précédant immédiatement leur stérilisation, la source de recommandation principale est la Partie II.

Les orientations pour les étapes ultérieures de fabrication des produits biologiques sont couvertes par la Partie I.

- b) Type de produit - cette annexe fournit des lignes directrices sur la gamme complète des médicaments définis comme biologiques, à l'exception des MTI.

Ces deux aspects sont illustrés dans le Tableau 1 : il faut noter que ce tableau est donné à titre illustratif et qu'il n'est pas destiné à décrire le champ d'application précis. Il faut aussi comprendre qu'en accord avec le tableau correspondant de la Partie II, le niveau des BPF va en augmentant, des premières aux dernières étapes de fabrication des substances actives biologiques, mais il faut toujours se conformer aux principes des BPF. L'inclusion de certaines étapes initiales de la fabrication dans le champ d'application de cette annexe n'implique pas que ces étapes seront systématiquement soumises à des inspections par les autorités.

Les antibiotiques ne sont pas définis comme des médicaments biologiques, toutefois lorsque la fabrication comporte certaines étapes biologiques, on peut utiliser les références de cette annexe. Les lignes directrices relatives aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humain fractionné sont couvertes par l'annexe 14 et, pour les produits à base de plantes non transgéniques, par l'annexe 7.

Dans certains cas, une autre législation s'applique aux matières premières de départ :

- (a) Les tissus et cellules utilisés comme matières premières de départ entrant dans la fabrication des médicaments : les dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars

¹ 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 L 324 du 10.12.2007, p. 121

2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules d'origine humaine² et la directive de la Commission 2006/17/CE du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine³. Il convient de tenir compte de ces dispositions en ce qu'elles concernent le prélèvement et la sélection des tissus et cellules. Ces tissus et cellules fournissent des substances actives biologiques pour plusieurs types de médicaments biologiques concernés par le champ d'application de cette annexe, et pour lesquels s'appliquent les BPF et les autres exigences réglementaires relatives aux médicaments.

- (b) Le sang ou les composants sanguins utilisés comme matières de départ pour les médicaments de thérapie innovantes (MTI), les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution du sang humain et des composants sanguins et modifiant la directive 2001/83/CE⁴ et ses directives de la Commission, fournissent les exigences techniques⁵ pour la sélection des donneurs et la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins.
- (c) De plus, la fabrication et le contrôle des organismes génétiquement modifiés doivent être conformes aux exigences nationales. Conformément aux articles L. 532-1 et suivants du code de l'environnement et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés⁶, un confinement approprié et d'autres mesures de protection doivent être instaurés et maintenus dans les installations où l'on manipule des micro-organismes génétiquement modifiés. Un avis doit être demandé au Haut Conseil des Biotechnologies en vue d'instaurer et de maintenir le niveau de sécurité biologique approprié. Il ne doit pas y avoir d'incompatibilités avec les exigences relatives aux BPF.

² JO L 102, 7.04.2004, p. 48

³ JO L 38, 9.2.2006, p. 40.

⁴ JO L 33, 8.2.2003, p. 30

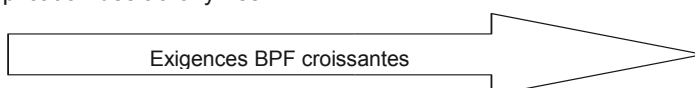
⁵ Directive 2004/33/CE de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins et Directive (UE) 2016/1214 de la Commission du 25 juillet 2016 modifiant la directive 2005/62/CE.

⁶ JO L 125, 21.5.2009, p. 75

Tableau 1 - Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe 2

Type et source de la matière	Exemple de produit	Application de ce guide aux étapes de fabrication indiquées en gris			
1 Sources animales ou végétales : non transgéniques	Héparines, insuline, enzymes, protéines, extraits allergéniques, immunosérums,	Collecte de plante, d'organe, de matière d'origine animale ou de liquide ⁷	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
2 Virus ou bactéries / fermentation / cultures cellulaires	Vaccins viraux ou bactériens ; enzymes, protéines	Création et entretien de banque de cellules mère ⁸ (Master Cell Bank, MCB), banque de cellules de travail (Working Cell Bank, WCB), lot de semence primaire virale (Master Viral Seed, MVS), lot de semence de travail virale (Working Viral Seed, WVS)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Inactivation lorsqu'applicable, isolement et purification	Formulation, répartition
3 Biotechnologie - fermentation/cultures cellulaires	Produits recombinants, anticorps monoclonaux, allergènes, vaccins	Création et entretien de banque de cellules mère (MCB) et banque de cellules de travail (WCB), lot de semence primaire (Master Seed Lot, MSL), lot de semence de travail (Working Seed Lot, WSL)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement, purification, modification	Formulation, répartition
4 Sources animales : transgéniques	Protéines recombinantes,	Banque transgénique primaire et de travail	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement, purification, et modification	Formulation, répartition
5 Sources végétales : transgéniques	Protéines recombinantes, vaccins, allergènes	Banque transgénique primaire et de travail	Culture, récolte ⁹	Extraction initiale, isolement, purification, modification	Formulation, répartition
6 Sources humaines	Enzymes dérivées de l'urine, hormones	Collecte de liquide ¹⁰	Mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
7 Sources humaines	Produits issus des tissus et cellules	Don, obtention et contrôle du tissu/des cellules initiales ¹¹	Transformation initiale, Isolement et purification	Isolement culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison, répartition

Voir le glossaire pour l'explication des acronymes



⁷ Voir la section B1 pour l'étendue de l'application des principes BPF

⁸ Voir la section sur le "Système de lots de semences et de banques de cellules" pour l'étendue de l'application des principes BPF

⁹ La ligne directrice HMPC relative aux bonnes pratiques agricoles et de récolte – EMA/HMPC/246816/2005 peut s'appliquer pour la culture, la récolte et la transformation initiale dans les champs ouverts

¹⁰ Application des principes des BPF, voir texte explicatif dans « Champ d'application »

¹¹ Les tissus et cellules humains doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application relatifs à cette étape

PRINCIPE

La fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique certaines considérations spécifiques dictées par la nature de ces produits et par les procédés utilisés. Les méthodes selon lesquelles sont fabriqués, contrôlés et administrés les médicaments biologiques rendent nécessaires certaines précautions particulières.

A la différence des médicaments classiques, qui sont fabriqués au moyen de techniques physiques et chimiques capables d'un haut degré de reproductibilité, la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique des procédés et matières biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction à partir d'organismes vivants. Ces procédés biologiques peuvent présenter une variabilité inhérente, de sorte que la gamme et la nature des sous-produits peuvent varier. Les principes de gestion du risque qualité (Quality Risk Management, QRM) sont donc particulièrement importants pour cette classe de matières, et doivent être appliqués afin de développer une stratégie de contrôle durant toutes les étapes de la fabrication, de façon à minimiser la variabilité et à réduire le risque de contamination et de contamination croisée.

Les matières et les conditions utilisées dans les procédés de culture étant conçues pour permettre la croissance de cellules et de micro-organismes spécifiques, elles offrent aux contaminants microbiens extrinsèques l'opportunité de se développer. De plus, certains produits peuvent présenter une capacité limitée à résister à un large éventail de techniques de purification, en particulier celles destinées à inactiver ou à éliminer les contaminants viraux adventices. La conception des procédés, des équipements, des installations, des appareils, les conditions de préparation et d'ajout de tampons et de réactifs, l'échantillonnage et la formation des opérateurs constituent des principes primordiaux pour minimiser de tels risques de contamination.

Les spécifications relatives aux produits (telles que celles figurant dans les monographies des pharmacopées, les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les autorisations d'essais cliniques (AEC)) définissent si les substances et les matières peuvent ou non contenir et à quelles étapes une charge microbienne donnée ou si elles doivent être stériles. De même, le processus de fabrication doit être conforme aux autres spécifications édictées dans l'AMM ou dans l'autorisation d'essai clinique (par ex., nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellules).

Pour les matières biologiques qui ne peuvent pas être stérilisées (par ex., par filtration), le procédé doit s'effectuer dans des conditions aseptiques afin de minimiser l'introduction de contaminants. Lorsqu'elles existent, les recommandations du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments concernant la validation des méthodes de fabrication spécifiques telles que les méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus doivent être consultées. L'application d'une surveillance et de contrôles environnementaux appropriés et, lorsque ceci est faisable, l'utilisation de systèmes de nettoyage et de stérilisation *in situ* couplés à l'utilisation de systèmes fermés, peut réduire significativement le risque de contamination accidentelle et de contamination croisée.

Le contrôle inclut habituellement des techniques d'analyse biologique dont la variabilité est en général plus importante que celle des déterminations physico-chimiques. Il est donc crucial d'utiliser un procédé de fabrication robuste, et les contrôles en cours de fabrication revêtent une importance particulière dans la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques.

Les médicaments biologiques contenant des tissus ou des cellules d'origine humaine doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application concernant le don et la sélection biologique transposant la directive 2004/23/CE et la directive de la Commission 2006/17/CE. En accord avec la directive de la Commission 2006/86/CE du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les exigences de traçabilité, la notification de réactions et d'effets indésirables graves, ainsi que certaines exigences de codification, de transformation, de conservation, de

stockage et de distribution des tissus et cellules d'origine humaine¹², le prélèvement et le contrôle doivent être effectués conformément au système de qualité approprié pour lequel les normes et spécifications sont définies dans son annexe. Les substances actives et les médicaments biologiques doivent être conformes à la dernière version de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales (EST) par les médicaments à usage humain et vétérinaire.

PARTIE A. ORIENTATIONS GÉNÉRALES

Personnel

1. Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage, de la maintenance ou du Contrôle de la Qualité, CQ) travaillant dans des zones où sont fabriqués et contrôlés des substances actives et des médicaments biologiques, doit recevoir une formation initiale, puis continue, spécifique aux produits fabriqués et à leur tâches, intégrant les mesures de sécurité propres à protéger le produit, le personnel et l'environnement.
2. L'état de santé du personnel doit être pris en considération pour la sécurité du produit. Le cas échéant, le personnel travaillant à la production, à la maintenance, au contrôle et aux soins des animaux (ainsi qu'à leurs inspections) doit être vacciné avec les vaccins appropriés et subir des contrôles médicaux réguliers.
3. Tout changement de l'état de santé du personnel susceptible d'influer négativement sur la qualité du produit, doit amener à l'exclusion de la zone de production, et les enregistrements appropriés doivent être conservés. La production du vaccin BCG et de tuberculines doit être limitée au personnel faisant l'objet d'une surveillance particulière par des contrôles réguliers de leur statut immunologique ou de radiographies thoraciques. La surveillance sanitaire du personnel doit être proportionnelle au risque, et des conseils médicaux doivent être prodigués au personnel manipulant des organismes dangereux.
4. Lorsqu'il s'avère nécessaire de minimiser le risque de contamination croisée, il faut veiller à restreindre le mouvement de tout le personnel (y compris le personnel du CQ, de la maintenance et du nettoyage) sur la base des principes QRM. En général, le personnel ne doit pas passer des zones d'exposition à des micro-organismes vivants, des organismes génétiquement modifiés, à des toxines ou à des animaux, vers des zones où sont manipulés d'autres produits, des produits inactivés ou des organismes différents. Si ce passage est inévitable, les mesures de contrôle de la contamination doivent reposer sur les principes QRM.

Locaux et équipement

5. En tant qu'éléments de la stratégie de contrôle, le degré de contrôle environnemental de la contamination particulière et microbienne des locaux de production doit être adapté à la substance active, au produit intermédiaire ou fini et à l'étape de production, en gardant en mémoire le niveau de contamination potentiel des matières premières et les risques pour le produit. Le programme de surveillance environnementale doit être complété par l'inclusion de méthodes visant à détecter la présence de micro-organismes spécifiques (à savoir les organismes hôtes, levures, moisissures, organismes anaérobies *etc.*) lorsque le processus QRM l'indique.
6. Les installations de fabrication et de stockage, les spécifications des procédés et des conditions environnementales doivent être conçues pour empêcher la contamination extrinsèque des produits. La prévention de la contamination est plus appropriée que sa détection et son élimination, bien que la contamination soit vraisemblablement mise en évidence durant des procédés tels que la fermentation et la culture cellulaire. Lorsque les procédés ne sont pas en système clos et que de ce fait, le produit est exposé à l'environnement immédiat du local (par ex., durant l'ajout de compléments, de milieux, de tampons, de gaz), des mesures de contrôle, y compris des contrôles techniques et

¹² JO L 294, 25.10.2006, p. 32

environnementaux, doivent être mis en place sur la base des principes QRM. Ces principes QRM doivent prendre en compte les principes et recommandations des sections appropriées de l'annexe 1 du présent guide des BPF¹³, lors du choix des niveaux de classification environnementales et des contrôles associés.

7. Des zones de production dédiées doivent être utilisées pour la manipulation des cellules vivantes susceptibles de résister dans l'environnement de fabrication. Une zone de production dédiée devra être utilisée pour la fabrication d'organismes pathogènes (à savoir, niveau de sécurité biologique 3 ou 4).
8. La fabrication dans une installation multi-produits peut être acceptable lorsque les considérations ou les mesures suivantes, ou équivalentes (appropriées en fonction des types de produit concernés), font partie intégrante d'une stratégie de contrôle efficace destinée à empêcher toute contamination croisée :
 - (a) La connaissance des caractéristiques principales de tous les organismes et cellules et de tous les agents adventices (par ex., pathogénicité, détectabilité, persistance, sensibilité à l'inactivation), dans la même installation.
 - (b) Lorsque la production est caractérisée par de multiples petits lots provenant de différentes matières premières de départ, les facteurs tels que l'état de santé des donneurs et le risque de perte totale du produit doivent être pris en compte pendant le développement de la stratégie de contrôle, lorsque des opérations simultanées sont envisagées.
 - (c) Il faut empêcher les organismes vivants et les spores de pénétrer dans les zones ou équipements non concernés en identifiant toutes les voies potentielles de contamination croisée, en utilisant des composants à usage unique et en mettant en place des solutions techniques telles que des systèmes fermés.
 - (d) Les mesures de contrôle visant à éliminer les organismes et les spores avant la fabrication d'autres produits, ces mesures de contrôle doivent également prendre en compte le système de traitement d'air (CTA). Le nettoyage et la décontamination relatifs aux organismes et aux spores doivent être validés.
 - (e) La surveillance environnementale spécifique aux micro-organismes utilisés, lorsque les micro-organismes sont susceptibles de persister dans l'environnement de fabrication et que des méthodes sont disponibles, est conduite dans des zones adjacentes lors de la fabrication et après achèvement du nettoyage et de la décontamination. Il faut aussi surveiller les risques engendrés par l'utilisation de certains équipements de surveillance (par ex., surveillance des particules en suspension dans l'air) dans les zones de manipulation d'organismes vivants et/ou sporulents.
 - (f) Les produits, équipements, équipements auxiliaires (par ex. pour l'étalonnage et la validation) et les consommables doivent être entrés et/ou sortis de ces zones de façon à empêcher la contamination d'autres zones, d'autres produits et d'autres étapes de fabrication du produit (par ex., empêcher la contamination de produits inactivés ou d'anatoxines par des produits non inactivés).
 - (g) La fabrication par campagne.

¹³ Si l'annexe I se réfère bien à la fabrication des médicaments stériles, le but poursuivi n'est pas d'empêcher la fabrication d'un produit dont une étape inclurait une faible charge microbienne appropriée et autorisée. Son usage est approprié en tant que seul guide BPF européen couvrant toutes les zones de fabrications classées y compris celles de classes inférieures D et C.

9. Pour les opérations de finition (secondaires)¹⁴, la nécessité de disposer d'installations spécifiques dépendra des considérations susmentionnées et de considérations supplémentaires telles que les besoins spécifiques du médicament biologique et des caractéristiques d'autres produits, y compris les produits non biologiques, dans la même installation. D'autres mesures de contrôle pour les opérations de finition peuvent inclure la nécessité d'ajout de séquences spécifiques, des régulations de vitesses de mélange, de temps et de température, des limites d'exposition à la lumière, et des mesures de confinement et de nettoyage en cas de dissémination.
10. Les mesures et les procédures nécessaires au confinement (par ex., pour la sécurité de l'environnement et de l'opérateur) ne doivent pas être incompatibles avec celles relatives à la qualité du produit.
11. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de minimiser le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Sur la base des principes QRM, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».
12. Des zones à pression positive doivent être utilisées pour la fabrication des produits stériles, mais l'utilisation de pression négative, dans les zones spécifiques au point d'exposition aux agents pathogènes, est acceptable pour des raisons de confinement. Lorsqu'on utilise des zones de pression négative ou des enceintes de sécurité pour le traitement aseptique des matières comportant un risque particulier (par ex., agents pathogènes), celles-ci doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée. Ces cascades de pression doivent être clairement définies et surveillées en permanence avec des systèmes d'alarme appropriés.
13. L'équipement utilisé pendant la manipulation des organismes et cellules vivants, y compris ceux utilisés pour l'échantillonnage, doit être conçu pour empêcher toute contamination durant le procédé.
14. Le confinement primaire¹⁵ doit être conçu et contrôlé périodiquement afin de garantir la prévention de fuites d'agents biologiques dans l'environnement de travail immédiat.
15. Des systèmes de "nettoyage en place", de "stérilisation en place" doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les vannes situées sur les cuves de fermentation doivent être entièrement stérilisables à la vapeur.
16. Les filtres à air doivent être hydrophobes, et leur durée de vie prévue doit être validée à l'aide de tests d'intégrité effectués à des intervalles réguliers établis à partir des principes QRM.
17. Les systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et à décontaminer efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. La réglementation locale doit être appliquée afin de minimiser le risque de contamination de l'environnement extérieur en fonction du risque associé au danger biologique des déchets.
18. En raison de la variabilité des produits biologiques ou des procédés de fabrication, les matières premières appropriées/critiques (telles que les milieux de culture et les tampons) doivent être mesurées ou pesées durant la production. Dans ces cas, de petites quantités de ces matières premières peuvent être stockées dans la zone de production pendant une durée déterminée basée sur des critères définis tels que la durée de fabrication du lot ou de la campagne.

Animaux

19. Une large gamme d'espèces animales est utilisée dans la fabrication de nombreux médicaments biologiques. Elle peut être divisée en deux grands types :

¹⁴ Formulation, remplissage et conditionnement

¹⁵ Voir glossaire principal des BPF relatif au « Confinement »

- (a) Groupes vivants, cheptels, élevages ; exemples d'utilisation : vaccin antipoliomyélitique (singes), immuno sérums pour les venins de serpent et vaccin antitétanique (chevaux, moutons et chèvres), allergènes (chats), vaccin antirabique (lapins, souris et hamsters), produits transgéniques (chèvres, bovins).
- (b) Les matières d'origine animale prélevées post-mortem et provenant d'établissements tels que les abattoirs ; par exemple : les sources provenant des abattoirs pour les enzymes, les anticoagulants et les hormones (moutons et porcs).

On peut en outre utiliser les animaux pour le contrôle de la qualité soit dans des tests génériques tels que les tests pyrogènes, soit pour des tests d'activité spécifique, tels que le vaccin contre la coqueluche (souris), l'effet pyrogène (lapins), le vaccin BCG (cochons d'Inde).

- 20. Outre le respect de la réglementation régissant les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), des programmes de surveillance permanents des autres agents adventices dangereux (maladies zoonotiques, maladies d'origine animale) doivent être mis en place et enregistrés. Des conseils auprès de spécialistes doivent être obtenus afin d'instaurer ces programmes. Les cas de maladies survenant chez les animaux sources/donneurs doivent faire l'objet d'investigations en fonction de leur pertinence, notamment pour les animaux en contact les uns avec les autres, utilisés pour un usage continu (pour la fabrication, comme sources de matières premières et de matières premières de départ, pour le contrôle de la qualité et le contrôle de sécurité), les décisions doivent être documentées. Une procédure rétrospective doit être mise en place précisant le processus de prise de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament biologique dans lesquels ont été utilisées ou incorporées les matières premières ou matières premières de départ issues de ces animaux est impacté. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau contrôle des échantillons de réserve provenant des collectes antérieures du même animal donneur (lorsque ceci est applicable) afin d'établir quel est le dernier don négatif. La période de retrait des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux sources/donneurs doit être documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du programme pour des périodes définies.
- 21. Un soin particulier doit être apporté à la prévention et à la surveillance des infections chez les animaux sources/donneurs. Les mesures doivent inclure les sources d'approvisionnement, les installations, l'élevage, la biosécurité, les procédures, les programmes de tests, le contrôle des litières et des aliments. Ceci revêt une importance particulière pour les animaux exempts de germes pathogènes lorsque les exigences de la monographie de la Pharmacopée Européenne doivent être remplies. La surveillance de l'hébergement et de la santé doit être définie pour les autres catégories d'animaux (par ex., troupeaux ou élevages sains).
- 22. Pour les produits fabriqués à partir d'animaux transgéniques, la traçabilité depuis la création de ces animaux à partir des animaux sources doit être maintenue.
- 23. Il faut se conformer à la Directive 2010/63/EU en vigueur relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques¹⁶. L'hébergement des animaux utilisés pour la production et le contrôle de substances actives et de médicaments biologiques doit être séparé des zones de production et de contrôle.
- 24. Les critères principaux pour les différentes espèces animales doivent être définis, surveillés et enregistrés. Ces critères peuvent inclure l'âge, le poids et l'état de santé des animaux.
- 25. Les animaux, les agents biologiques et les tests effectués doivent être soumis à un système d'identification afin de prévenir tout risque de confusion et de maîtriser tous les risques identifiés.

¹⁶ Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, JO L 276 du 20.10.2010, p. 33

Documentation

26. Les matières premières et les matières premières de départ peuvent nécessiter une documentation supplémentaire sur la source, l'origine, la chaîne de distribution, la méthode de fabrication et les contrôles appliqués pour garantir un niveau de contrôle approprié incluant leur qualité microbiologique.
27. Certains types de produits peuvent nécessiter une définition plus spécifique des matériaux constituant un lot, notamment les cellules somatiques. Pour les usages autologues et les donneurs compatibles, le produit fabriqué doit être considéré comme un lot.
28. Lorsqu'on utilise des donneurs de cellules ou de tissus d'origine humaine, la traçabilité des matières premières et matières premières de départ est exigée, y compris celle de toutes les substances entrant en contact avec les cellules ou les tissus, jusqu'à la confirmation de la réception des produits au point d'utilisation, tout en maintenant la protection des renseignements personnels des individus et la confidentialité des informations relatives à la santé. Les archives de traçabilité doivent être conservées pendant 30 ans après la date d'expiration du médicament. Il faut particulièrement veiller à maintenir la traçabilité des médicaments destinés à des cas spéciaux d'utilisation tels que le don de cellules compatibles. Les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application et notamment les dispositions relatives à la qualification des dons de sang s'appliquent aux composants sanguins lorsqu'ils sont utilisés¹⁷ comme matières premières ou matières premières de départ dans le processus de fabrication des médicaments.

Production

29. Compte tenu de la variabilité inhérente de nombreuses substances actives et médicaments biologiques, les démarches destinées à améliorer la robustesse du procédé, et ainsi réduire sa variabilité, et à renforcer la reproductibilité aux différentes étapes du cycle de vie du produit, telles que la conception du procédé, doivent être réévaluées au cours des revues qualité produit.
30. Les conditions de culture, les milieux et les réactifs étant conçus pour activer la croissance des cellules ou des micro-organismes, habituellement à l'état axénique, une attention particulière doit être accordée à la stratégie de contrôle pour s'assurer qu'il existe des étapes robustes permettant de prévenir ou de minimiser la survenue non désirée de charges microbiennes et de métabolites ainsi que d'endotoxines associées. Pour les médicaments issus de tissus et cellules dont les lots de production sont souvent petits, le risque de contamination entre les préparations cellulaires issues de différents donneurs présentant un état de santé différent, doit être contrôlé selon des procédures et des exigences définies.

Matières premières et matières premières de départ

31. La source, l'origine et la conformité des matières premières de départ et des matières premières biologiques (par ex, cryoprotecteurs, cellules nourricières, réactifs, milieux de culture, tampons, sérums, enzymes, cytokines, facteurs de croissance) doivent être clairement définies. Lorsque les contrôles nécessaires prennent du temps, il peut être permis d'utiliser les matières premières de départ avant que les résultats des contrôles soient disponibles, mais le risque d'utiliser une matière première potentiellement défectueuse et l'impact potentiel de celle-ci sur d'autres lots doivent être clairement compris et évalués selon les principes QRM. Dans ces cas, la libération du produit fini est subordonnée aux résultats satisfaisants de ces contrôles. L'identification de toutes les matières premières de départ doit être conforme aux exigences appropriées à leur étape de fabrication. Pour les médicaments biologiques, on peut trouver des orientations

¹⁷ JO L 256, 1.10.2005, p32. Pour les cellules issues du sang, une conformité avec la Directive 2002/98 concernant le don, l'obtention et le contrôle est aussi acceptable

supplémentaires dans la Partie I et dans l'annexe 8 et pour les substances actives biologiques, dans la Partie II.

32. Le risque de contamination des matières premières et matières premières de départ durant leur passage sur la chaîne d'approvisionnement doit être évalué en accordant une attention particulière à l'encéphalite spongiforme transmissible (EST). Les matières entrant en contact direct avec l'équipement de fabrication ou le produit (comme les milieux utilisés dans les essais de répartition aseptique et les lubrifiants susceptibles d'être en contact avec le produit) doivent aussi être prises en compte.
33. Etant donné que les risques liés à l'introduction de la contamination et les conséquences pour le produit fini sont les mêmes quelle que soit l'étape de fabrication, une stratégie de contrôle, destinée à protéger le produit et la préparation des solutions, des tampons et des autres produits ajoutés, doit être établie en se basant sur les principes et recommandations contenus dans les sections appropriées de l'annexe I. Les contrôles de la qualité des matières premières, des matières premières de départ et du procédé de fabrication aseptique revêtent une grande importance, en particulier pour les produits pour lesquels la stérilisation finale n'est pas possible. Lorsqu'une AMM ou une AEC indique un type et un niveau de charge microbienne admissibles, par exemple au stade de la substance active, la stratégie de contrôle doit prévoir les moyens par lesquels cette charge est maintenue dans les limites spécifiées.
34. Lorsque les matières premières et matières premières de départ requièrent une stérilisation, celle-ci doit s'effectuer si possible par la chaleur. On peut également, si nécessaire, utiliser d'autres méthodes appropriées pour l'inactivation des matières biologiques (par ex., irradiation et filtration).
35. La réduction de la charge microbienne associée à l'obtention de cellules et tissus vivants peut nécessiter l'utilisation d'autres mesures telles que des antibiotiques lors des premières étapes de fabrication. Il faut l'éviter, mais lorsque ceci s'avère nécessaire, leur utilisation doit être justifiée et ils doivent être éliminés lors du procédé de fabrication à l'étape spécifiée dans l'AMM ou l'AEC.
36. L'obtention, le don et le contrôle de tissus et cellules d'origine humaine utilisés comme matière première et matière première de départ sont régis par les dispositions des articles L1241-1 et suivants du Code de la santé publique transposant la directive européenne 2004/23/CE¹⁸. Les exigences de traçabilité pour les tissus et cellules humaines utilisés comme matières premières de départ pour des médicaments biologiques doivent être garanties depuis le donneur jusqu'au produit fini. Le fabricant et le fournisseur de tissus et cellules doivent prendre des dispositions appropriées concernant le transfert d'information sur l'état de santé d'un donneur après la fourniture de la matière première, et qui aurait un impact sur la qualité ou la sécurité du produit fini concerné.
 - (a) Leur obtention, leur don et leur contrôle dans l'UE sont régis par la directive 2004/23/CE et ses directives d'application de la Commission. Les sites de collecte situés dans l'UE doivent détenir les autorisations appropriées de(s) l'autorité(s) nationale(s) compétente(s) mentionnées dans la directive précitée qui devront être vérifiées dans le cadre de la gestion du fournisseur de matière première de départ.
 - (b) Lorsque ces cellules ou tissus humains sont importés de pays tiers, les dispositions des articles L.1245-5-1 et R.1245-1 et suivants du code de la santé publique sont applicables afin que les tissus et cellules répondent à des niveaux de qualité et de sécurité équivalents à ceux prévus par la directive 2004/23/CE. Les exigences relatives à la traçabilité sont prévues aux articles R1211-19, R1211-19-1 et R1245-31 à R1245-38 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 3 mai 2017 relatif à la structure du code européen unique et du numéro unique de don prévus à l'article R1245-33 du code de la santé publique. Les exigences relatives à la notification d'effets et d'incidents indésirables graves figurent aux articles R. 1211-29 et suivantes du code de la santé publique.

¹⁸ Pour les cellules issues du sang, une conformité avec la Directive 2002/98 concernant le don, l'obtention et le contrôle est aussi acceptable.

- (c) Il peut y avoir certains cas où le traitement des cellules et tissus, utilisés en tant que matières premières de départ pour des médicaments biologiques, sera fait sur le site de préparation des tissus. Ces étapes de traitement, par ex. la congélation, doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2004/23/CE, qui prévoient l'obligation de disposer d'une personne responsable (PR).
 - (d) Les tissus et cellules sont libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique avant d'être envoyés au fabricant du médicament, après quoi s'appliquent les contrôles normaux relatifs aux matières premières de départ des médicaments. Les résultats des contrôles de tous les tissus/cellules fournis par l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique doivent être mis à la disposition du fabricant du médicament. Ces informations doivent servir à prendre les décisions appropriées relatives à la séparation et au stockage de ces matières. Dans les cas où la fabrication doit commencer avant la réception des résultats des contrôles de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique, les tissus et cellules peuvent être envoyés au fabricant du médicament si celui-ci a mis des contrôles en place afin de prévenir une contamination croisée avec les tissus et cellules libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique.
 - (e) Le transport des tissus et cellules d'origine humaine sur le site de fabrication doit être précisé par un contrat écrit entre les parties responsables. Les sites de fabrication doivent posséder des preuves documentées du respect des conditions de stockage et de transport spécifiées.
 - (f) Les exigences de traçabilité depuis les établissements ou organismes mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique vers le(s) destinataire(s) et vice versa, incluant les matières en contact avec les cellules ou tissus doivent être maintenues.
 - (g) Un contrat technique doit être établi entre les parties responsables (par ex. fabricants, établissement ou organisme mentionné à l'article L.1243-2 du code de la santé publique, promoteurs, exploitant, titulaire de l'AMM) définissant les tâches de chaque partie, notamment de la PR et de la personne qualifiée.
38. Lorsque des cellules d'origine humaine ou animale sont utilisées en tant que cellules nourricières dans le procédé de fabrication, il faut mettre en place des contrôles appropriés pour la provenance, les tests, le transport et le stockage, y compris une vérification de la conformité à des exigences équivalentes à celles relatives au don, à l'obtention et aux contrôles prévues par la directive 2004/23/CE.

Système de lot de semence et de banque cellulaire

39. Afin d'empêcher une dérive non voulue des propriétés qui pourrait résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de substances et de médicaments biologiques obtenus par culture microbienne, culture cellulaire ou propagation dans des embryons et des animaux, doit être basée sur un système de lots de semence virale et/ou de banques cellulaires initiales et secondaires.
40. Le nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellule, la substance active biologique et le produit fini doit être conforme aux spécifications de l'AMM ou de l'AEC.
41. En tant qu'étapes du cycle de vie du produit, la création des lots de semence et des banques de cellules, y compris des générations initiales ou secondaires, doivent être réalisées dans des conditions appropriées. Cela doit inclure un environnement contrôlé de façon appropriée afin de protéger le lot de semence et la banque de cellules, ainsi que le personnel les manipulant. Durant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par ex., virus, lignées cellulaires ou

souches cellulaires) ne doit être manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes. Pour les étapes précédant la création de la banque de semence ou de cellules initiales, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit (par ex., réactifs d'origine biologique), depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable. Pour les vaccins, les exigences applicables sont celles de la monographie 2005:153 "Vaccins à usage humain" de la Pharmacopée Européenne.

42. Suite à la création de banques de cellules mères et de banques de cellules de travail, de lots de semence virale primaires et de lots de semence de travail, des procédures de quarantaine et de libération doivent être suivies. Cette démarche doit inclure la caractérisation et le contrôle approprié des contaminants. Il faut en outre démontrer que ces tests restent toujours appropriés en se basant sur le maintien des caractéristiques et de la qualité des lots de produit successifs. Les preuves de la stabilité et de la capacité de récupération des semences et des banques doivent être documentées et les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances.
43. Les lots de semence et les banques cellulaires doivent être stockés et utilisés de façon à minimiser les risques de contamination (par ex., stockés dans des conteneurs scellés dans la phase vapeur de l'azote liquide) et d'altération. Les mesures de contrôle pour le stockage des différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le même équipement doivent empêcher le mélange et prendre en considération la nature infectieuse des matières afin de prévenir la contamination croisée.
45. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et maintenus à une température appropriée. Un inventaire du stock doit être conservé. La température de stockage doit être enregistrée en continu et lorsqu'on utilise de l'azote liquide, son niveau doit être surveillé. Tout écart par rapport aux limites définies, ainsi que les actions correctives et préventives prises doivent être enregistrées.
46. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks fractionnés à différents emplacements de façon à minimiser le risque de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents.
47. Les conditions de stockage et de manipulation des stocks doivent être gérées selon les mêmes procédures et paramètres. Une fois qu'ils ont été retirés du système de gestion des lots de semence/de la banque cellulaire, les contenants ne doivent pas retourner dans le stock.

Principes de fonctionnement

48. La gestion des modifications doit, sur une base périodique, prendre en compte les effets, y compris les effets cumulatifs des modifications (par ex., modifications de procédé) sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini.
49. Les paramètres opérationnels critiques (procédé) ou autres paramètres d'entrée affectant la qualité du produit doivent être identifiés, validés, documentés et doivent être suivis pour être maintenus dans les exigences.
50. La stratégie de contrôle pour l'entrée des articles et des matières premières dans les zones de production doit reposer sur les principes QRM. Pour les procédés aseptiques, les articles thermostables et les matières entrant dans une zone propre ou une zone propre/confinée doivent de préférence entrer par un autoclave ou un four double porte. Les articles et matières thermolabiles doivent entrer par un sas ventilé muni de portes à ouverture alternée où ils seront soumis à des procédures de nettoyage de surface efficaces.

La stérilisation des articles et matières dans un autre lieu est acceptable, à condition qu'ils comportent des emballages multiples, appropriés au nombre d'étapes d'entrée dans

la zone propre, et qu'ils soient introduits par un sas ventilé avec les précautions de nettoyage de surface appropriées.

51. Les propriétés de fertilité des milieux de culture doivent être démontrées et doivent être appropriées à l'utilisation à laquelle ceux-ci sont destinés. Les milieux doivent, si possible, être stérilisés *in situ*. Des filtres de stérilisation en ligne doivent être utilisés quand cela est possible pour l'ajout en routine dans les fermenteurs des gaz, de milieux, d'acides ou d'alcalins, d'agents antimousses *etc.*
52. L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et autres cuves, ainsi que l'échantillonnage doivent être effectués dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'empêcher toute contamination. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout ou de l'échantillonnage.
53. La surveillance continue de certains procédés de production (par ex., fermentation) peut être nécessaire, et les données doivent faire partie du dossier de lot. Lorsqu'on utilise la culture continue, il faut être particulièrement attentif aux exigences de contrôle de la qualité inhérentes à ce type de méthode de production.
54. La centrifugation et le mélange des produits peuvent entraîner la formation d'aérosols, le confinement de ces activités est donc nécessaire pour minimiser la contamination croisée.
55. Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, doivent être traitées rapidement et en toute sécurité. Il faut disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme ou groupe d'organismes associés. Lorsque différentes souches d'une même espèce de bactérie ou que des virus très similaires sont impliqués, le processus de décontamination peut être validé avec une souche représentative, sauf s'il y a lieu de croire qu'ils peuvent différer significativement dans leur résistance à l'agent (aux agents) impliqué(s).
56. S'ils sont manifestement contaminés par les fuites ou les aérosols, ou si un organisme potentiellement dangereux est impliqué, le matériel de production et de contrôle, y compris les documents papier, doivent être désinfectés de façon adéquate, ou les informations doivent être extraites par d'autres moyens.
57. Dans les cas où l'on procède à l'inactivation ou à l'élimination du virus pendant la fabrication, des mesures doivent être prises pour éviter le risque de re-contamination des produits traités par les produits non traités.
58. Pour les produits qui sont inactivés par l'addition d'un réactif (par ex., les micro-organismes durant la fabrication d'un vaccin), le processus doit garantir l'inactivation complète de l'organisme vivant. Outre le mélange minutieux de la culture et de l'agent inactivant, une attention particulière doit être apportée à toutes les surfaces en contact avec le produit exposées à la culture vivante et, si exigé, au transfert du produit dans une seconde cuve.
59. La chromatographie requiert l'utilisation de nombreux équipements. Les principes QRM doivent être appliqués pour concevoir la stratégie de contrôle des matrices, des modules et des équipements associés lorsqu'on les utilise durant la fabrication par campagne et dans des environnements multi-produits. La réutilisation de la même matrice aux différentes étapes du processus est déconseillée. Les critères d'acceptation, les conditions de fonctionnement, les méthodes de régénération, la durée de vie et les méthodes de désinfection ou de stérilisation des colonnes, doivent être définis.
60. Lorsqu'on utilise un équipement et des matières irradiés, l'annexe 12 des présentes BPF doit être consultée, pour des lignes directrices plus détaillées.
61. Il doit exister un système garantissant l'intégrité et la fermeture des contenants après remplissage lorsque les produits finaux ou les produits intermédiaires représentent un risque particulier, ainsi que des procédures pour remédier aux fuites ou aux déversements. Les opérations de remplissage et de conditionnement nécessitent l'existence de procédures en place pour maintenir le produit dans les limites spécifiées, par ex. de temps et/ou de température.

62. Les activités de manipulation de flacons contenant des agents biologiques vivants doivent s'effectuer de façon à prévenir la contamination des autres produits ou la dissémination des agents vivants dans l'environnement de travail ou l'environnement extérieur. La viabilité de ces organismes et leur classification biologique doivent être considérées comme faisant partie de la gestion de tels risques.
63. Un soin particulier doit être accordé à la préparation, à l'impression, au stockage et à l'application des étiquettes, notamment à tout texte particulier relatif aux produits spécifiques au patient ou indiquant l'utilisation du génie génétique pour la fabrication produit, figurant sur les emballages primaire et extérieur. Dans le cas des produits destinés à un usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention "pour usage autologue uniquement" devront figurer sur le conditionnement extérieur ou, lorsqu'il n'y a pas de conditionnement extérieur, sur le conditionnement primaire¹⁹.
64. La compatibilité des étiquettes avec les températures de stockage ultra-basses doit être vérifiée lorsqu'on utilise de telles températures.
65. Lorsque les informations relatives à la santé du donneur (humain ou animal) deviennent disponibles après le prélèvement de tissus/cellules et que ceci affecte la qualité du produit, cet élément doit être pris en compte dans les procédures de rappel.

Contrôle de la qualité

66. Les contrôles en cours de fabrication revêtent une plus grande importance pour garantir la reproductibilité de la qualité de la substance active et des médicaments biologiques, que pour les produits classiques. Des contrôles en cours de fabrication aux étapes appropriées de la production doivent être effectués afin de contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit fini.
67. Lorsque des produits intermédiaires peuvent être stockés pendant des périodes prolongées (jours, semaines ou plus longtemps), il faut envisager d'inclure des lots de produits finis fabriqués à partir de matières premières maintenues jusqu'au terme de leur période de validité dans le programme de suivi de la stabilité.
68. Certains types de cellules (par ex, cellules autologues) peuvent être disponibles en quantités limitées et lorsque ceci est autorisé dans l'AMM, une stratégie modifiée de contrôle et de rétention d'échantillons peut être élaborée et documentée.
69. Pour les produits à base de cellules, les contrôles de stérilité doivent être effectués sur des cultures cellulaires ou des banques cellulaires exemptes d'antibiotiques afin d'apporter les preuves de l'absence de contamination bactérienne et fongique, et de pouvoir détecter les germes exigeants lorsque nécessaire.
70. Pour les médicaments biologiques ayant une courte durée de conservation, ce qui, au sens de l'annexe, signifie une période de 14 jours ou moins, et nécessitant une certification de lot avant la fin de tous les tests de contrôle de la qualité du produit final (par ex., tests de stérilité), une stratégie de contrôle appropriée doit être mise en place. Ces contrôles doivent reposer sur une compréhension approfondie du produit et de la performance du procédé et prendre en compte les contrôles et caractéristiques des matières premières et des matières premières de départ. La description exacte et détaillée de toute la phase de libération, y compris les responsabilités des différentes personnes impliquées dans l'évaluation de la production et des données analytiques, est essentielle. Une évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité doit être mise en place, incluant les enregistrements conservés de façon à permettre une évaluation des tendances. Lorsque l'on ne dispose pas de contrôles du produit final en raison de la courte durée de vie de celui-ci, des méthodes alternatives doivent être envisagées afin d'obtenir des données équivalentes qui permettront une certification initiale du lot (par ex., méthodes microbiologiques rapides). La procédure de certification et de libération du lot peut s'effectuer en deux phases ou plus :

¹⁹ Article 11 du règlement (CE) n° 1349/2007

- (a) Evaluation, par une (des) personne(s) désignée(s), des dossiers de fabrication du lot, des résultats de la surveillance environnementale (quand ils sont disponibles) devant couvrir les conditions de production, de toutes les divergences par rapport aux procédures normales et des résultats analytiques disponibles en vue de la certification initiale par la personne qualifiée.
- (b) Evaluation des contrôles analytiques finaux et autres informations disponibles pour la certification finale par la personne qualifiée. Une procédure doit décrire les mesures à prendre (y compris la liaison avec l'équipe clinique) lorsque l'on obtient des résultats de tests non conformes aux spécifications. Dans de tels cas, une investigation complète doit être menée et les actions correctives et préventives pertinentes prises pour en éviter la répétition doivent être documentées.

PARTIE B. LIGNES DIRECTRICES SPÉCIFIQUES RELATIVES AUX TYPES DE PRODUITS SÉLECTIONNÉS

B1. PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE²⁰

Cette partie du guide s'applique aux matières animales qui incluent des matières provenant d'établissements tels que les abattoirs. Les chaînes d'approvisionnement pouvant être étendues et complexes, les contrôles basés sur les principes QRM doivent être appliqués, voir également les exigences des monographies de la Pharmacopée Européenne incluant la nécessité de contrôles spécifiques à des étapes définies. La documentation démontrant la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement²¹ et les rôles clairement définis des intervenants de la chaîne d'approvisionnement, incluant typiquement une carte suffisamment détaillée et actualisée des processus, doit être établie.

1. Des programmes de surveillance des maladies animales pouvant affecter la santé humaine doivent être mis en place. Les organismes doivent prendre en compte les rapports provenant de sources fiables relatifs à la prévalence nationale des maladies lorsqu'ils établissent leur évaluation des risques et les facteurs d'atténuation. Ces organismes sont notamment l'OIE (Office International des Épizooties²²). Ces données doivent être complétées par des informations relatives à la surveillance de la santé et au(x) programme(s) de contrôle aux niveaux national et local, ces programmes devant inclure les sources (par ex., ferme ou lot de semence) desquelles proviennent les animaux et les mesures de contrôle mises en place lors du transport vers les abattoirs.
2. Lorsqu'on utilise des abattoirs pour se fournir en tissus d'origine animale, il doit être prouvé qu'ils fonctionnent selon des normes équivalentes à celles en vigueur dans l'UE. Il doit être tenu compte des rapports émanant d'organismes tels que l'Office alimentaire et vétérinaire²³ qui vérifient la conformité aux exigences relatives à la qualité et à la sécurité des aliments, à la législation vétérinaire et phytosanitaire de l'UE et des pays tiers exportant vers l'UE.
3. Les mesures de contrôle portant sur les matières premières ou les matières premières de départ dans les établissements tels que les abattoirs doivent inclure des éléments appropriés d'un Système de Gestion de la Qualité afin de garantir un niveau satisfaisant de formation des opérateurs, de traçabilité des matières, de contrôle et de reproductibilité. Ces mesures peuvent provenir de sources autres que les BPF de l'UE, mais il doit être démontré qu'elles garantissent des niveaux de contrôle équivalents.
4. Des mesures de contrôle pour les matières premières et les matières premières de départ doivent être mises en place, pour empêcher des interventions susceptibles d'affecter la qualité des matières ou du moins, pour fournir des preuves de telles activités tout au long de la chaîne de fabrication et d'approvisionnement. Ces mesures incluent les

²⁰ Voir également exigences de la monographie Ph. Eur., 0333

²¹ Voir Chapitre 5 d'EudraLex, Volume 4

²² http://www.oie.int/eng/en_index.htm

²³ http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

mouvements de matières entre les sites de collecte initiale, la (les) purification(s) partielle(s) et finale(s), les sites de stockage, les plates-formes de distribution, les courtiers et les groupeurs. Les détails de ces dispositions doivent être enregistrés dans le système de traçabilité et toute infraction doit être enregistrée, faire l'objet d'une enquête et les actions mises en œuvre.

5. Des audits réguliers du fournisseur de matières premières ou de matière première de départ doivent être effectués pour vérifier la conformité aux contrôles des matières aux différentes étapes de la fabrication. Les problèmes doivent être analysés de façon aussi approfondie que l'exige leur importance et leur documentation complète doit être disponible. Des systèmes garantissant que des actions correctives et préventives efficaces sont mises en œuvre doivent également être mis en place.

B2. PRODUITS ALLERGÈNES

Les matières peuvent être fabriquées par extraction de sources naturelles ou par la technologie de l'ADN recombinant.

1. L'origine des matières premières doit être décrite suffisamment en détail pour garantir la reproductibilité de leur approvisionnement, en indiquant par exemple leurs noms commun et scientifique, leur origine, leur nature, les seuils de contamination et la méthode de collecte. Les matières dérivées d'animaux doivent provenir de sources saines. Des contrôles de biosécurité appropriés doivent être mis en place pour les colonies (par ex., acariens, animaux) utilisés pour l'extraction des allergènes. Les produits allergènes doivent être stockés dans des conditions définies pour minimiser leur détérioration.
2. Les étapes du procédé de production, y compris le prétraitement, l'extraction, la filtration, la dialyse, les étapes de concentration ou de cryodessiccation doivent être décrites en détail et validées.
3. Les procédés de modification destinés à la fabrication d'extraits d'allergènes modifiés (par ex. allergeoïdes, conjugués) doivent être décrits. Les produits intermédiaires dans le processus de fabrication doivent être identifiés et contrôlés.
4. Les mélanges d'extraits d'allergènes doivent être préparés à partir d'extraits individuels provenant d'une seule source de matières premières. Chaque extrait individuel doit être considéré comme une seule substance active.

B3. PRODUITS À BASE D'IMMUNOSÉRUMS D'ORIGINE ANIMALE

1. Une importance particulière doit être portée au contrôle des antigènes d'origine biologique pour garantir leur qualité, leur reproductibilité et l'absence d'agents adventices. La préparation des matières utilisées pour immuniser les animaux sources (par ex., antigènes, molécules porteuses pour les haptènes, adjuvants, agents stabilisants) et le stockage de ces matières immédiatement avant l'immunisation doivent être conformes à des procédures documentées.
2. L'immunisation, les programmes de prélèvement et de collecte de sang doivent être conformes à ceux approuvés dans l'AMM ou l'AEC.
3. Les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab ou F(ab')₂) et toute autre modification doivent être conformes aux paramètres validés et approuvés. Lorsque ces enzymes sont constituées de plusieurs composants, leur reproductibilité doit être garantie.

B4. VACCINS

1. Lorsqu'on utilise des œufs, l'état de santé de tous les élevages sources utilisés dans la production d'œufs (que ce soit des élevages exempts de pathogènes spécifiés ou des élevages en bonne santé) doit être garanti.
2. L'intégrité des conteneurs utilisés pour stocker les produits intermédiaires, ainsi que les temps de stockage, doivent être validés.

3. Les cuves contenant des produits inactivés ne doivent pas être ouvertes ni échantillonnées dans des zones contenant des agents biologiques vivants.
4. La séquence d'ajout d'ingrédients actifs, d'adjuvants et d'excipients durant la formulation d'un produit intermédiaire ou fini doit être conforme aux spécifications.
5. Lorsque des organismes nécessitant un niveau de sécurité biologique élevé (par ex., souches de vaccin pandémiques) doivent être utilisés durant la fabrication ou le contrôle, des mesures de confinement appropriées doivent être mises en place. L'autorisation de ces mesures doit être obtenue auprès de l'autorité (des autorités) nationale(s) appropriée(s), et les autorisations doivent être disponibles pour vérification.

B5. PRODUITS RECOMBINANTS

1. Les conditions de procédé pendant la croissance des cellules, l'expression et la purification des protéines doivent être maintenues dans la plage de paramètres validés afin de garantir un produit reproductible, avec une fourchette définie d'impuretés que le procédé est capable de réduire à des niveaux acceptables. Le type de cellule utilisée dans la production peut nécessiter la mise en œuvre de mesures accrues pour garantir l'absence de virus. Pour la production impliquant une récolte multiple, la période de culture continue doit se situer dans des limites spécifiées.
2. Les processus de purification destinés à éliminer les protéines indésirables des cellules hôtes, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les virus et autres impuretés doivent se situer dans des limites validées définies.

B6. PRODUITS À BASE D'ANTICORPS MONOCLONAUX

1. Les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués à partir d'hybridomes murins, d'hybridomes humains ou par la technologie de l'ADN recombinant. Des contrôles appropriés des différentes cellules sources (y compris les cellules nourricières si elles sont utilisées) et des matières utilisées pour créer les hybridomes/lignées cellulaires doivent être mis en place, afin de garantir la sécurité et la qualité du produit. Il faut vérifier que ceux-ci se situent dans les limites approuvées. Une attention particulière doit être apportée à l'absence de virus. Il faut noter que les données provenant de produits générés par la même plateforme technologique de fabrication peuvent être acceptées pour démontrer la conformité.
2. Les critères à surveiller à la fin d'un cycle de production et pour les fins de cycle de production anticipées doivent être vérifiés et se situer dans les limites approuvées.
3. Les conditions de fabrication de la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab, F(ab')₂, scFV) et toute autre modification (par ex., radio-marquage, conjugaison, couplage chimique) doivent être conformes aux paramètres validés.

B7. PRODUITS ISSUS D'ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

La reproductibilité de la matière première de départ provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Diverses espèces peuvent être utilisées pour produire des médicaments biologiques, lesquels peuvent être exprimés dans les liquides corporels (par ex., le lait) afin d'être collectés et purifiés. Les animaux doivent être clairement et individuellement identifiés, et des mesures alternatives doivent être mises en place en cas de perte du marqueur primaire.

2. Les dispositions relatives à l'hébergement et aux soins des animaux doivent être définies de façon à minimiser l'exposition des animaux aux agents pathogènes et zoonotiques. Des mesures appropriées doivent être établies pour protéger l'environnement extérieur. Un programme de surveillance sanitaire doit être instauré et tous les résultats doivent être documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur le devenir de l'animal et les lots précédents de produit doit être établi. Des précautions doivent être prises pour garantir que tous les produits thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux ne contaminent pas le produit.
3. La généalogie des animaux d'origine jusqu'aux animaux servant à la production doit être documentée. Etant donné qu'une lignée transgénique sera dérivée d'un seul animal génétique fondateur, les matières provenant des différentes lignées transgéniques ne doivent pas être mélangées.
4. Les conditions dans lesquelles le produit est récolté doivent être conformes aux conditions de l'AMM ou de l'AEC. Le programme de récolte et les conditions dans lesquelles les animaux peuvent être retirés de la production doivent être conformes aux procédures approuvées et aux limites d'acceptation.

B8. PRODUITS ISSUS DE PLANTES TRANSGÉNIQUES

La reproductibilité de la matière première provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Des mesures supplémentaires, outre celles indiquées dans la Partie A, peuvent être nécessaires pour prévenir la contamination des banques transgéniques initiales et secondaires par des matières végétales étrangères et des agents adventices pertinents. La stabilité du gène, durant un nombre défini de générations, doit être surveillée.
2. Les plantes doivent être clairement et individuellement identifiées, et la présence de caractéristiques végétales-clés, incluant l'état de santé, durant la récolte doit être vérifiée à intervalles définis pendant la période de culture, afin de garantir la reproductibilité du rendement entre les récoltes.
3. Si possible, les mesures de sécurité pour la protection des récoltes doivent être définies de façon à minimiser l'exposition à la contamination par les agents microbiologiques et à la contamination croisée par des plantes non apparentées. Des mesures doivent être mises en place pour empêcher des substances telles que les pesticides et les engrais de contaminer le produit. Un programme de surveillance doit être instauré et tous les résultats documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur la poursuite de la récolte dans le programme de production doit être établi.
4. Les conditions dans lesquelles les plantes peuvent être retirées de la production doivent être définies. Des limites d'acceptation pour les matières doivent être fixées (par ex., protéines des cellules hôtes), limites susceptibles d'interférer avec le procédé de purification. Il faut vérifier que les résultats se situent dans les limites approuvées.
5. Les conditions environnementales (température, pluie), susceptibles d'affecter les propriétés qualitatives et le rendement de la protéine recombinante depuis le moment de la plantation, puis de la culture à la récolte et au stockage provisoire des matières récoltées, doivent être documentées. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) : « *Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale* »²⁴ doivent être prises en compte.

²⁴ Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

GLOSSAIRE DE L'ANNEXE 2

Les définitions ne sont précisées que lorsque les termes sont utilisés dans l'annexe 2 et nécessitent une explication complémentaire. Outre ce glossaire, le glossaire applicable est le glossaire des BPF²⁵, si rien d'autre n'est indiqué.

Adjuvant. Substance chimique ou biologique renforçant la réponse immunitaire à l'antigène.

Allergoïdes. Allergènes chimiquement modifiés pour réduire l'activité des IgE.

Anticorps. Protéines produites par les lymphocytes B qui se lient à des antigènes spécifiques. Les anticorps peuvent être divisés en 2 types principaux en fonction de différences clés dans leur méthode de fabrication :

Anticorps monoclonaux (MAb). Population homogène d'anticorps obtenue à partir d'un seul clone de lymphocytes ou par technologie recombinante, et qui se lie à un seul épitope.

Anticorps polyclonaux. Dérivés de plusieurs clones de lymphocytes, produits chez l'humain et les animaux en réponse aux épitopes sur la plupart des molécules du "non soi".

Antigènes. Substances (par ex., toxines, protéines étrangères, bactéries, cellules tissulaires) capables d'induire des réponses immunitaires spécifiques.

Banque de cellules. Ensemble de récipients appropriés dont les contenus sont d'une composition uniforme et qui sont stockés dans des conditions définies. Chaque contenant représente un aliquote d'un pool unique de cellules.

Banque de cellules mère (MCB). Aliquote d'un pool unique de cellules ayant généralement été préparé à partir du clone de cellules sélectionné dans des conditions définies, réparti en plusieurs récipients et stockés dans des conditions définies. On utilise la MCB pour dériver toutes les banques de cellules secondaires. Lot de semence primaire virale (MVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque primaire transgénique – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

Banque de cellules de travail (WCB). Pool homogène, utilisé pour la production de micro-organismes ou de cellules répartis uniformément dans un nombre de récipients dérivés d'une MCB et stockés de façon à garantir la stabilité. Lot de semence de travail virale (WVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque transgénique de travail – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

Cellules nourricières. Cellules utilisées en coculture pour préserver des cellules souches pluripotentes. Pour la culture de cellules souches embryonnaires humaines, les couches nourricières peuvent typiquement être des fibroblastes embryonnaires de souris (MEFs) ou des fibroblastes humains qui ont été traités pour les empêcher de se diviser.

Cellules somatiques. Cellules, autres que les cellules reproductrices (lignée germinale) qui constituent l'organisme d'un humain ou d'un animal. Ces cellules peuvent être des cellules somatiques vivantes autologues (provenant du patient), allogènes (provenant d'un autre être humain) ou xénogènes (provenant d'animaux), ayant été manipulées ou altérées ex vivo afin d'être administrées à des humains pour obtenir des effets thérapeutiques, diagnostiques ou préventifs.

Charge microbienne. Niveau et type (c'est-à-dire admissible ou non admissible) de micro-organismes présents dans les matières premières, les milieux, les substances biologiques, les produits intermédiaires ou les produits. Elle est considérée comme une contamination lorsque le niveau et/ou le type est supérieur aux spécifications.

Dissémination volontaire. L'article L. 533-2 du code de l'environnement définit la dissémination volontaire comme toute introduction intentionnelle dans l'environnement d'un organisme génétiquement modifié ou d'une combinaison d'organismes génétiquement modifiés pour laquelle aucune mesure de confinement particulière n'est prise pour en limiter le contact

²⁵ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf

avec les personnes et l'environnement et pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité.

Excipient. L'article L. 5138-2 2° définit l'excipient comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage.

Exempt de micro-organismes pathogènes spécifiés (SPF). Matières animales (par ex., poulets, embryons ou cultures cellulaires) utilisées pour la production ou le contrôle de la qualité des médicaments biologiques dérivés de groupes (par ex., troupeaux ou cheptels) d'animaux exempts de pathogènes spécifiés. Ces troupeaux ou cheptels sont définis comme étant des animaux partageant un environnement commun et ayant leurs propres soigneurs qui ne sont pas en contact avec des groupes non SPF.

Ex vivo. Technique qui consiste à manipuler des tissus ou des cellules hors du corps vivant et à les réintégrer dans le corps vivant.

Fabrication par campagne. Fabrication d'une série de lots du même produit en séquence (séparation dans le temps), durant une période de temps donnée, suivie d'une stricte adhésion aux mesures de contrôle et de nettoyage acceptées avant le passage à un autre produit. Les produits ne sont pas fabriqués au même moment, mais peuvent être fabriqués sur le même équipement.

Gène. Séquence d'ADN qui code pour une (ou plusieurs) protéine(s).

Haptène. Molécule de faible poids moléculaire, non antigénique en elle-même, à moins d'être conjuguée à une molécule "porteuse".

Hybridome. Lignée de cellule immortalisée sécrétant les anticorps (monoclonaux) désirés et généralement dérivée par fusion de lymphocytes B avec des cellules tumorales.

In vivo. Procédures conduites sur des organismes vivants.

Installation multi-produits. Installation qui fabrique, soit simultanément soit en mode campagne, une gamme de différents médicaments et produits, et dans laquelle le(s) train(s) d'équipements peut (peuvent) ou non être dédié(s) à des substances ou produits spécifiques.

Matières premières. Pour les substances actives biologiques, on entend par matière première, toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtale, les additifs, les tampons utilisés en chromatographie.

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

Médicament biologique. L'article L. 5121-1 14° définit le médicament biologique comme tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Mono-asepsie (axénique). Un organisme unique en culture qui n'est pas contaminé par un autre organisme.

Niveau de biosécurité (BSL). Conditions de confinement requises pour manipuler en sécurité les organismes présentant des risques différents s'échelonnant entre BSL1 (risque le plus faible, qui n'induit probablement pas de maladie humaine) et BSL4 (risque le plus élevé, qui induit une maladie grave et qui se propagera probablement : absence de prophylaxie et de traitement efficace disponible).

Organisme génétiquement modifié (OGM). L'article L. 531-1 du code de l'environnement définit l'organisme génétiquement modifié comme un organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelles.

Personne responsable (PR). Personne désignée selon l'Article L 1243-2-1 du code de la santé publique.

Plasmide. Un plasmide est une partie d'ADN habituellement présente dans une cellule bactérienne sous forme d'entité circulaire séparée du chromosome de la cellule ; il peut être modifié par des techniques de biologie moléculaire, purifié hors de la cellule bactérienne et utilisé pour transférer l'ADN dans une autre cellule.

Scaffold. Support, dispositif ou matrice pouvant fournir une structure pour faciliter la migration, la liaison ou le transport des cellules et/ou des molécules bioactives.

Stock de cellules. Cellules primaires multipliées jusqu'à obtention d'un nombre donné de cellules sous forme d'aliquotes et utilisées comme matière première de départ pour la production d'un nombre limité de lots d'un médicament à base de cellules.

Substance active. L'article L. 5138-2 1° définit la substance active comme toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

Système fermé. Lorsqu'un médicament ou un produit n'est pas exposé à l'environnement ambiant immédiat pendant sa fabrication.

Transgénique. Désigne un organisme contenant un gène étranger dans son patrimoine génétique normal pour l'expression des matières pharmaceutiques biologiques.

Utilisation confinée. Toute opération dans laquelle des micro-organismes sont génétiquement modifiés ou dans laquelle des MGM sont cultivés, stockés, transportés, détruits, éliminés ou utilisés de toute autre manière et pour laquelle des mesures de confinement spécifiques sont prises pour limiter le contact de ces micro-organismes avec l'ensemble de la population et l'environnement ainsi que pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité.

Vérification rétrospective (« Look Back »). Procédure documentée visant à rechercher les médicaments ou les produits biologiques pouvant être défavorablement affectés par l'utilisation ou l'incorporation de matières animales ou humaines, soit lorsque ces matières ont été trouvées non conformes aux contrôles de libération en raison de la présence d'agent(s) contaminant(s), soit lorsque des conditions de contamination ont pu affecter la source animale ou humaine d'origine.

Zone. Ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiples et possédant un système de traitement de l'air commun.

Zoonoses. Maladies animales pouvant être transmises aux humains.

PARTIE IV

GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SPECIFIQUES AUX MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE

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

Table des matières

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

8. LOTS DE SEMENCES ET SYSTEME DE BANQUE DE CELLULES	46
9. PRODUCTION	49
9.1. PRINCIPES GENERAUX	49
9.2. MANUTENTION DES MATIERES ET DES PRODUITS ENTRANTS	49
9.3. UTILITES	50
9.3.1. Eau	50
9.3.2. Gaz médicaux	51
9.3.3. Vapeur propre	51
9.4. PREVENTION DE LA CONTAMINATION CROISEE LORS DE LA PRODUCTION	51
9.5. FABRICATION ASEPTIQUE	53
9.5.1. Principes généraux	53
9.5.2. Validation du procédé aseptique	55
9.5.3. Stérilisation	57
9.6. AUTRES PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT	58
9.7. CONDITIONNEMENT	58
9.8. PRODUITS FINIS	59
9.9. PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES	60
10. QUALIFICATION ET VALIDATION	61
10.1. QUALIFICATION DES LOCAUX ET DES EQUIPEMENTS	61
10.1.1. Principes généraux	61
10.1.2. Étapes du processus de qualification	62
10.2. VALIDATION DU NETTOYAGE	63
10.3. VALIDATION DU PROCEDE	65
10.4. VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE	67
10.5. VALIDATION DES CONDITIONS DE TRANSPORT	67
11. PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS	69
11.1. PRINCIPES GENERAUX	69
11.2. PERSONNE QUALIFIEE	69
11.3. LIBERATION DES LOTS	71
11.3.1. Processus de libération des lots	71
11.3.2. Libération des lots avant l'obtention des résultats du contrôle de la qualité	73
11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée	74
11.4. GESTION DES DEVIATIONS NON PLANIFIEES	75
11.5. ADMINISTRATION D'UN PRODUIT NON CONFORME AUX SPECIFICATIONS	75
12. CONTROLE DE LA QUALITE	77
12.1. PRINCIPES GENERAUX	77
12.2. ÉCHANTILLONNAGE	78
12.2.1. Principes généraux	78
12.2.2. Conservation des échantillons	78
12.3. CONTROLE	80
12.4. PROGRAMME DE SUIVI DE LA STABILITE	81
13. ACTIVITES EXTERNALISEES	83
13.1. PRINCIPES GENERAUX	83
13.2. OBLIGATIONS DU DONNEUR D'ORDRE	83
13.3. OBLIGATIONS DU SOUS-TRAITANT	83
14. DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE PRODUITS	84
14.1. DEFAUTS QUALITE	84
14.2. RAPPELS DE PRODUITS ET AUTRES ACTIONS VISANT A REDUIRE LES RISQUES	85

15. MESURES DE CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LES MTI COMPOSES EN TOUT OU PARTIE D'OGM	87
16. RECONSTITUTION DU PRODUIT APRES LIBERATION DES LOTS	88
16.1. ACTIVITES DE RECONSTITUTION	88
16.2. OBLIGATIONS DU FABRICANT DES MTI CONCERNANT LES ACTIVITES DE RECONSTITUTION	89
17. PRODUCTION AUTOMATISEE DES MTI	90
17.1. PRINCIPES GENERAUX	90
17.2. ÉQUIPEMENT AUTOMATISE	90
17.3. PERSONNEL	91
17.4. LOCAUX	91
17.5. VALIDATION DE LA PRODUCTION ET DU PROCEDE	91
17.6. PERSONNE QUALIFIEE ET CERTIFICATION DES LOTS	92
GLOSSAIRE	93

1. Introduction

1.1. Champ d'application

- 1.10. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) est obligatoire pour tous les médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. De même, la fabrication des médicaments expérimentaux doit se conformer aux BPF. Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement qui sont administrés à des patients en application de l'article L.5121-1 17° du Code de la santé publique (CSP) et ses textes d'application transposant l'article 3, point 7 de la directive 2001/83/CE¹ (dite « exemption hospitalière ») doivent être fabriqués selon des normes de qualité équivalentes à la fabrication des médicaments de thérapie innovante ayant une autorisation de mise sur le marché.
- 1.11. L'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007² demande à la Commission de rédiger un guide sur les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante (MTI). La Commission est également habilitée, au titre de l'article 63, point 1 du règlement (CE) n° 536/2014³, à adopter et publier un guide détaillé sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.
- 1.12. Ce guide précise les exigences des BPF qui doivent encadrer la fabrication des MTI ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché et des MTI utilisés dans un contexte d'essai clinique. Ce guide ne s'applique pas aux médicaments autres que les MTI. En revanche, les lignes directrices détaillées auxquelles font référence le second paragraphe de l'article 47 de la directive 2001/83/C⁴ et l'article 63, point 1 du règlement (UE) n° 536/2014 ne s'appliquent pas aux MTI, sauf s'il y est fait spécifiquement référence dans les présentes lignes directrices.
- 1.13. Dans ce guide, le terme « MTI » s'entend comme faisant référence à la fois aux médicaments de thérapie innovante ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché et aux médicaments de thérapie innovante faisant l'objet d'essais cliniques ou utilisés comme référence dans un essai clinique (médicament expérimental de thérapie innovante). Si des dispositions particulières ne concernent que les médicaments de thérapie innovante ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, le terme utilisé est « MTI autorisé ». Si des dispositions particulières ne concernent que les médicaments expérimentaux de thérapie innovante, le terme utilisé est « MTI expérimental ».
- 1.14. Aucune disposition du présent guide (y compris l'approche fondée sur le risque) ne peut être considérée comme constituant une dérogation aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique. Il est à noter cependant que des

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.

modifications non substantielles peuvent être apportées aux procédures et informations figurant dans le dossier du médicament expérimental sans l'accord préalable des autorités compétentes⁵. Dans le présent document, le terme « autorisation d'essai clinique » s'entend comme incluant également les modifications non substantielles ayant été apportées au dossier du médicament expérimental.

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

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

- 1.16. Pour que le fabricant puisse se conformer aux BPF, une coopération entre celui-ci et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ou dans le cas de MTI expérimentaux, entre le fabricant et le promoteur) est nécessaire.
- 1.17. Le fabricant doit se conformer aux spécifications et instructions fournies par le promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il est de la responsabilité du promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de garantir que les spécifications/instructions soumises au fabricant sont conformes aux termes de l'autorisation d'essai clinique/de mise sur le marché. Toute modification doit être notifiée immédiatement.
- 1.18. Il est important que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/promoteurs communiquent rapidement au fabricant toute information concernant le procédé de fabrication ainsi que toute information susceptible d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité, et l'efficacité du médicament (par exemple, l'historique de lignée cellulaire). La communication de ces informations doit être exhaustive.
- 1.19. De même, les fabricants doivent transmettre au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur toute information collectée durant les activités de fabrication et concernant la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.
- 1.20. Les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur, du fabricant et de l'exploitant, ainsi que les obligations des uns envers les autres, doivent être définies par écrit. Dans le cas des médicaments expérimentaux, l'accord entre le promoteur et le fabricant doit préciser le partage des rapports d'inspection et l'échange d'informations relatives aux problèmes affectant la qualité du produit.

⁵ Règlement (UE) n° 536/2014

1.2. Principes généraux

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

Système qualité pharmaceutique

- 1.22. Le système qualité pharmaceutique désigne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.
- 1.23. La dimension de l'entreprise mentionnée à l'article L5124-2 du code de la santé publique ou de l'établissement mentionné à l'article L5124-9-1, L4211-9-1, L4211-9-2 et la complexité des activités doivent être prises en compte dans la conception du système qualité pharmaceutique. La direction doit s'impliquer activement afin de garantir l'efficacité du système qualité pharmaceutique. Alors que certains aspects concernent l'ensemble de l'organisation, l'efficacité du système qualité pharmaceutique est à démontrer au niveau du site.
- 1.24. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication constitue une part essentielle du système qualité pharmaceutique. Notamment, il convient de s'assurer, par le biais du système qualité pharmaceutique, que :
- (i) le personnel est correctement formé et que les responsabilités sont clairement attribuées ;
 - (ii) les locaux et les équipements sont adaptés à l'utilisation prévue et sont correctement entretenus ;
 - (iii) Le système de documentation permet de garantir l'élaboration de spécifications appropriées pour les matières premières, les produits intermédiaires, les produits en vrac et le produit fini, la bonne compréhension du procédé de production et la conservation appropriés des enregistrements ;
 - (iv) le procédé de fabrication permet de garantir la reproductibilité de la production (adapté au stade de développement), la qualité du produit et sa conformité aux spécifications applicables ;
 - (v) il existe un système de contrôle de la qualité indépendant de la production d'un point de vue opérationnel ;
 - (vi) des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte des exigences réglementaires (à titre d'exemple, une procédure de variation des dossiers dans le cas des MTI autorisés, ou une procédure d'autorisation de modifications substantielles de l'essai clinique dans le cas des MTI expérimentaux), ainsi que pour l'évaluation de ceux-ci une fois qu'ils sont mis en place ;

- (vii) les défauts qualité et les déviations du procédé sont identifiés dès que possible, leurs causes sont investiguées, et les mesures correctives et/ou préventives appropriées sont prises ;
 - (viii) des dispositions sont en place pour assurer la traçabilité des MTI, depuis leurs matières premières de départ, et des matières premières identifiées comme critiques.
- 1.25. Il est important d'évaluer de façon continue l'efficacité du système d'assurance qualité. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou comme paramètres critiques doivent être suivis et vérifiés pour s'assurer qu'ils sont cohérents les uns avec les autres. Le fabricant doit mener des auto-inspections dans le cadre du système qualité pharmaceutique en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les actions correctives et/ou préventives nécessaires. L'auto-inspection et toutes mesures correctives subséquentes doivent faire l'objet de comptes-rendus.
- 1.26. Dans le cas des MTI autorisés, des revues qualité produit annuelles doivent être réalisées pour vérifier l'adéquation et la cohérence des procédés existants, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et/ou aux procédés. L'étendue de ces revues doit être déterminée en prenant en compte le volume des produits fabriqués et les éventuelles modifications apportées au procédé de fabrication (à savoir, que la revue de la qualité doit être plus importante dans le cas d'un nombre de lots ou d'une quantité de produit important(e) que dans le cas d'un(e) faible nombre de lots/quantité de produit ; cette revue doit également être plus importante lorsque des modifications ont été apportées au procédé de fabrication au cours d'une année que lorsqu'aucune modification n'a été faite). Les revues qualité peuvent être regroupées par type de produit quand cela est scientifiquement justifié.
- 1.27. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives.

2. Approche fondée sur le risque

2.1. Introduction

- 2.10. Les MTI sont des produits complexes et les risques associés peuvent varier selon le type de produit, la nature/les caractéristiques des matières premières de départ et le niveau de complexité du procédé de fabrication. Il est également reconnu que le produit fini peut impliquer un certain degré de variabilité du fait de l'utilisation de matériels biologiques et/ou d'étapes de manipulation complexes (par exemple, culture cellulaire, manipulations altérant la fonction des cellules, etc.). En outre, la fabrication et le contrôle des MTI autologues (et des produits allogéniques dans un contexte de donneur compatible) posent des difficultés spécifiques et les stratégies mises en œuvre pour garantir un haut niveau de qualité doivent être adaptées aux contraintes du procédé de fabrication, aux petites tailles de lots et à la variabilité inhérente à la matière de départ.
- 2.11. Les MTI sont à l'avant-garde de l'innovation scientifique et ce secteur d'activité connaît une évolution technologique rapide qui influe également sur les procédés de fabrication. Par exemple, de nouveaux modèles de fabrication émergent dans le but de répondre aux difficultés spécifiques que posent les MTI (comme la fabrication décentralisée pour les produits autologues). En outre, les MTI sont aussi souvent développés dans un cadre universitaire ou hospitalier relevant de systèmes de qualité différents de ceux généralement exigés pour la fabrication des médicaments classiques.
- 2.12. Par conséquent, pour l'application des exigences des BPF aux MTI, il est nécessaire de reconnaître un certain niveau de flexibilité de façon à ce que le fabricant de MTI puisse mettre en application les mesures les plus appropriées compte tenu des caractéristiques spécifiques du procédé de fabrication et du produit. Cela est d'autant plus important dans le cas des MTI expérimentaux, notamment au cours des premières phases des essais cliniques (phase I et phase I/II), du fait de la connaissance souvent incomplète du produit (son activité par exemple) et de l'amélioration permanente des pratiques (afin d'ajuster le procédé de fabrication en fonction de l'évolution des connaissances relatives au produit).

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

- 2.13. L'approche fondée sur le risque s'applique à tous les types de MTI. Elle s'applique de la même façon dans les différents contextes. Les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité des MTI ainsi que la conformité aux BPF doivent être assurés pour tous les MTI, qu'ils aient été développés dans un cadre hospitalier, universitaire ou industriel.
- 2.14. Les fabricants sont responsables de la qualité des MTI qu'ils produisent. L'approche fondée sur le risque permet au fabricant de définir les mesures à mettre en place en matière d'organisation, de technique et de structure pour se conformer aux BPF – et de garantir ainsi la qualité – en fonction des risques spécifiques que présentent le produit et le procédé de fabrication. Même si cette approche fondée sur le risque apporte de la flexibilité, elle implique également la responsabilité du fabricant dans la mise en place des mesures de contrôle/réduction du risque nécessaires pour gérer les risques spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication.

- 2.15. Les risques liés à la qualité d'un MTI dépendent fortement des caractéristiques biologiques et de l'origine des cellules/tissus, des caractéristiques biologiques des vecteurs (par exemple, capacité de réplication ou transcription inverse) et des transgènes, du niveau et des caractéristiques de la protéine exprimée (pour les produits de thérapie génique), des propriétés d'autres composants non cellulaires (matières premières, matrices) et du procédé de fabrication.
- 2.16. Lors de l'identification des mesures de contrôle/réduction du risque les plus appropriées à chaque cas, le fabricant des MTI doit envisager tous les risques potentiels liés au produit ou au procédé de fabrication sur la base de toutes les informations disponibles. Cela inclut une évaluation des conséquences potentielles sur le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit, ainsi que d'autres risques liés à la santé humaine ou à l'environnement. Lorsque de nouvelles informations pouvant avoir une influence sur le risque sont identifiées, une évaluation doit déterminer si la stratégie de contrôle (c'est-à-dire l'ensemble des mesures de contrôle et de réduction appliquées) est toujours adaptée.
- 2.17. L'évaluation des risques et de l'efficacité des mesures de contrôle/de réduction doit s'appuyer sur l'état actuel des connaissances scientifiques et sur l'expérience accumulée. En tout état de cause, cette évaluation est liée à la sécurité des patients.
- 2.18. Le niveau d'effort et de documentation doit être proportionnel au niveau de risque. Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par exemple, comme des procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures internes sont également acceptables.
- 2.19. L'application d'une approche fondée sur le risque peut faciliter, sans pour autant occulter, l'obligation pour le fabricant de se conformer aux exigences de la réglementation et de démontrer qu'il est en mesure de gérer de façon adéquate les risques liés au produit/procédé de fabrication. De même, elle ne remplace pas la communication entre le fabricant et les autorités compétentes.

MTI expérimentaux

- 2.20. L'application des BPF aux MTI expérimentaux vise d'une part à protéger les personnes se prêtant à la recherche clinique et d'autre part à assurer la fiabilité des résultats de l'essai clinique, notamment en garantissant l'uniformité des produits, et que les résultats de l'essai clinique ne soient pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes. Ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter de façon adéquate toutes les modifications apportées au médicament expérimental lors de son développement.
- 2.21. Il est important de garantir que les données obtenues durant les premières phases d'un essai clinique puissent être utilisées au cours des phases suivantes de développement. Un système de qualité fonctionnel doit donc être mis en place pour la fabrication des MTI expérimentaux.
- 2.22. La qualité et la sécurité du produit doivent être garanties dès les premières phases de développement. Il est toutefois reconnu que les connaissances sur le produit sont susceptibles d'évoluer et donc que le niveau d'effort déployé dans la conception et la mise

en œuvre de la stratégie destinée à garantir la qualité sera adapté au niveau de développement du produit. Il s'en suit que les procédures de fabrication et les méthodes de contrôle devraient devenir plus détaillées et précises au cours des phases les plus avancées de l'essai clinique.

- 2.23. Tandis que la responsabilité de l'application de cette approche fondée sur le risque incombe au fabricant, il est recommandé de prendre conseil auprès des autorités compétentes quant à sa mise en œuvre pour les MTI expérimentaux et notamment concernant les premières phases des essais cliniques. L'application de l'approche fondée sur le risque doit être cohérente avec les termes de l'autorisation d'essai clinique. La description du procédé de fabrication et des contrôles de la qualité qui est faite dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique doit préciser, le cas échéant, la stratégie qualité du fabricant lorsque l'approche fondée sur le risque est appliquée.
- 2.24. Concernant les aspects qui ne sont pas couverts spécifiquement par l'autorisation d'essai clinique, il incombe au fabricant de documenter les raisons pour lesquelles une telle approche est mise en œuvre et de justifier que toutes les mesures prises sont appropriées pour garantir la qualité du produit. Il est rappelé à cet égard que des approches alternatives aux exigences expliquées dans ce guide ne seront acceptables que si elles permettent d'atteindre le même objectif.

MTI autorisés

- 2.25. Concernant les MTI autorisés, la mise en application de l'approche fondée sur le risque doit être cohérente avec les termes de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le procédé de fabrication et les contrôles du procédé sont décrits dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (ou, le cas échéant, dans une demande de variation du dossier), les caractéristiques spécifiques du produit/procédé de fabrication peuvent être prises en compte pour justifier l'adaptation/l'écart par rapport aux attentes standards. Ainsi, la stratégie visant à définir des restrictions spécifiques qui pourraient exister avec le procédé de fabrication, comprenant les contrôles des matières premières et matières premières de départ, les installations et équipements de fabrication, les tests et critères d'acceptation, la validation du procédé, les spécifications à libération ou les données de stabilité, doit être approuvée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.
- 2.26. Concernant les aspects qui ne sont pas couverts spécifiquement par l'autorisation de mise sur le marché, il incombe au fabricant de documenter les raisons pour lesquelles une approche fondée sur le risque est mise en œuvre, et de justifier que toutes les mesures prises sont appropriées pour garantir la qualité du produit. Il est rappelé à cet égard que des approches alternatives aux exigences expliquées dans ce guide ne seront acceptables que si elles permettent d'atteindre le même objectif.

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

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

2.3.1. Approche fondée sur le risque relative aux matières premières

- 2.28. L'application de l'approche fondée sur le risque lors de l'élaboration de la stratégie visant à garantir la qualité des matières premières est décrite au chapitre 7.2.
- 2.29. L'application de l'approche fondée sur le risque impose au fabricant de bien connaître le rôle de la matière première dans le procédé de fabrication et, notamment, les propriétés de ces matières premières qui sont essentielles au procédé de fabrication et à la qualité finale du produit.
- 2.30. En outre, il est important de prendre en compte le niveau de risque de la matière première du fait de ses propriétés intrinsèques (par exemple, des facteurs de croissance par rapport à des milieux simples, des milieux de culture contenant des cytokines par rapport à des milieux de base sans cytokines, une matière première d'origine animale par rapport à du plasma autologue, etc.), ou de l'utilisation de cette matière première dans le procédé de fabrication (risque plus élevé si elle entre en contact avec les matières premières de départ).
- 2.31. Enfin, il convient d'évaluer si la stratégie de contrôle (par exemple, la qualification des fournisseurs, la réalisation des tests fonctionnels appropriés, etc.) suffit à éliminer les risques ou à les réduire à un niveau acceptable.

2.3.2. Approche fondée sur le risque relative à la stratégie d'analyse

- 2.32. Il est admis qu'il ne peut être possible, dans certains cas, de réaliser les contrôles libératoires sur la substance active ou le produit fini, notamment pour des raisons techniques (par exemple il peut être impossible de réaliser des tests libératoires sur des composants combinés de certains produits combinés), des restrictions de délais (le produit peut devoir être administré immédiatement après sa fabrication), ou lorsque la quantité de produit disponible se limite à la dose clinique.
- 2.33. Dans ce cas, une stratégie de contrôle appropriée doit être élaborée. Par exemple, les options suivantes peuvent être envisagées :
- 2.34. Réaliser des contrôles sur les produits intermédiaires identifiés comme clés (au lieu du produit fini) ou des contrôles en cours de fabrication (au lieu d'un contrôle libératoire par lot), s'il est démontré la pertinence des résultats obtenus lors de ces contrôles au regard des attributs critiques essentiels à la qualité du produit fini.
- 2.35. Des analyses en temps réel dans le cas de matières/produits à courte durée de conservation.
- 2.36. Une fiabilité accrue de la validation du procédé. Lorsque la rareté des produits ou une courte durée de vie limite les possibilités de contrôle libératoire, une validation renforcée du procédé doit avoir lieu (par exemple, des contrôles additionnels, tels que le dosage de l'activité ou des tests de prolifération peuvent être réalisés après la libération du produit en tant que données support de la validation du procédé). Cette approche peut également être pertinente pour les MTI expérimentaux : bien que la validation du procédé ne soit pas attendue pour les médicaments expérimentaux (*voir* chapitre 10.3),

cela peut être utile lorsque les contrôles en cours de fabrication ou libératoires sont limités ou impossibles.

- 2.37. Il convient d'insister sur le fait que la stratégie de contrôle libératoire doit être appliquée conformément à l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique.
- 2.38. Les exemples suivants peuvent également être pris en compte :
- 2.39. Le test de stérilité du produit fini conformément à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur. 2.6.1) peut parfois être impossible à réaliser du fait de la quantité insuffisante de produit disponible, ou de l'impossibilité d'attendre le résultat final du test avant de libérer le produit en raison de sa courte durée de conservation ou du besoin médical. Dans ces cas, la stratégie relative à la garantie de stérilité doit être adaptée. Par exemple, l'utilisation de méthodes alternatives permettant d'obtenir des résultats préliminaires, associées à des tests de stérilité réalisés sur du milieu ou sur le produit intermédiaire à des stades pertinents subséquents pourrait être envisagée.
- 2.40. L'utilisation de méthodes microbiologiques alternatives validées dites rapides peut également être envisagée. Par exemple, il peut être accepté de se fier uniquement à des méthodes microbiologiques alternatives selon la Ph. Eur. 2.6.27 lorsque les caractéristiques spécifiques du produit et les risques afférents le justifient, sous réserve de démontrer que la méthode est adaptée spécifiquement au produit.
- 2.41. Si les résultats du test de stérilité du produit ne sont pas disponibles lors de la libération, des mesures d'atténuation appropriées doivent être prises, notamment l'information médecin prescripteur (voir chapitre 11.3.2).
- 2.42. Les cellules en suspension ne constituant pas des solutions limpides, il est acceptable de remplacer le test de contamination particulière par un test d'aspect (de couleur par exemple), sous réserve de la mise en place de dispositions alternatives comme des contrôles de particules issues des matières (par exemple la filtration des solutions de matières premières) et des équipements utilisés pour la fabrication, ou la vérification de la capacité du procédé de fabrication à générer des produits à faible teneur en particules (simulation à partir d'échantillons sans cellules).
- 2.43. Une dérogation au programme de suivi de la stabilité peut se justifier pour des produits ayant une durée de conservation plus courte.

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

- 2.44. Les procédés de fabrication des MTI n'impliquant pas une manipulation substantielle des cellules/tissus sont généralement associés à des risques plus faibles que la fabrication de MTI impliquant des manipulations substantielles complexes. On ne peut toutefois pas déduire que les procédés qui ne portent pas la qualification de « manipulation substantielle » ne présentent aucun risque, notamment si le traitement des cellules implique une longue exposition des cellules/tissus à l'environnement. Par conséquent, une analyse des risques liés au procédé de fabrication spécifique doit être réalisée afin d'identifier les mesures nécessaires pour garantir la qualité du produit.
- 2.45. Dans le but de réduire les contraintes administratives dans l'application des exigences des BPF aux MTI dont le procédé de fabrication n'implique pas de manipulation substantielle,

il peut être tenu compte de normes équivalentes appliquées par les fabricants de MTI conformément à d'autres cadres législatifs. Par exemple, les locaux et les équipements dûment validés pour préparer des cellules/tissus destinés à une greffe conformément à des normes jugées comparables à celles qui sont définies dans ce guide⁶ n'ont pas besoin d'être validés à nouveau (pour une opération de fabrication de même type).

- 2.46. Certains éléments des BPF visent cependant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI mais ne sont pas spécifiquement couverts par d'autres cadres législatifs et, par conséquent, ils doivent respecter les exigences de ce guide, même lorsque le procédé de fabrication n'implique pas de manipulation substantielle. En particulier, les exigences relatives à la caractérisation du produit (en définissant des spécifications adaptées), à la validation du procédé (les attentes spécifiques aux MTI expérimentaux sont décrites dans le chapitre 10.3), aux contrôles de la qualité (conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique) et à la certification par des personnes qualifiées doivent être respectées.
- 2.47. Les MTI fabriqués et utilisés durant une seule et même intervention chirurgicale ne sont pas exclus du champ de la réglementation relative aux MTI (y compris la conformité aux BPF).

2.3.4. Autres aspects pertinents pour les MTI expérimentaux

- 2.48. Bien que des adaptations jugées pertinentes dans l'application des BPF puissent se justifier dans le cas des MTI expérimentaux, il convient d'insister sur le fait que la qualité, la sécurité et la traçabilité du produit doivent également être garanties dans le cadre d'essai clinique.
- 2.49. Des exemples d'adaptations pouvant être également acceptables dans le cas de MTI expérimentaux sont présentés ci-après :
- 2.50. Tandis que des MTI expérimentaux doivent être fabriqués dans une installation soumise à des exigences relatives à la qualité de l'air conformément aux exigences définies aux chapitres 4.3.2 et 9.5, dans le cas de MTI expérimentaux en phase très précoce/essais de preuve de concept, le produit peut exceptionnellement être fabriqué dans un système ouvert situé dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe A dans un environnement immédiat de classe C si les conditions suivantes (cumulatives) sont remplies :
 - (i) Une évaluation des risques a été réalisée et a montré que les mesures de contrôle mises en œuvre sont adaptées pour garantir la qualité du produit fabriqué. De plus, la stratégie de contrôle doit être décrite dans le dossier relatif au médicament expérimental.
 - (ii) Le produit est destiné à traiter un état qui met la vie du patient en danger lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

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.

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

3. Personnel

3.1. Principes généraux

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

3.2. Formation

- 3.12. Tout le personnel reçoit une formation sur les principes des BPF qui le concernent ainsi qu'une formation initiale et continue adaptée à ses tâches.
- 3.13. Il convient de dispenser une formation initiale (et périodique) spécifique à la fabrication, aux contrôles et à la traçabilité du produit.
- 3.14. Il convient d'assurer une formation spécifique à la fabrication aseptique pour le personnel travaillant dans des zones d'atmosphère contrôlée, incluant les bases de la microbiologie.
- 3.15. Avant de participer à des opérations de fabrication aseptique de routine, le personnel doit réussir un test de simulation du procédé de fabrication (*voir* chapitre 9.5.2). Une formation concernant les exigences vestimentaires définies au chapitre 3.3 est également nécessaire. L'aptitude du personnel travaillant dans des zones de classe A/B à se conformer aux exigences vestimentaires doit être réévaluée au moins tous les ans.
- 3.16. Une surveillance microbiologique du personnel travaillant dans des zones de classe A/B doit être réalisée après les opérations critiques et à la sortie de la zone de classe A/B. Un système de perte d'habilitation du personnel doit être mis en place reposant sur les résultats du programme de surveillance, ainsi que sur d'autres paramètres pouvant être pertinents. En cas de perte d'habilitation, une nouvelle formation/qualification est nécessaire avant que l'opérateur puisse participer à des opérations aseptiques. Il est conseillé que la nouvelle formation/qualification comprenne la réussite à un test de simulation du procédé de fabrication.
- 3.17. De plus, une formation appropriée visant à prévenir la transmission des maladies contagieuses issues des matières premières et des matières premières biologiques de départ vers les opérateurs, et vice versa, doit avoir lieu. Le personnel manipulant des organismes génétiquement modifiés (« OGM ») doit bénéficier d'une formation complémentaire afin de prévenir les risques de contamination croisée et les conséquences potentielles sur l'environnement.
- 3.18. Le personnel d'entretien et de maintenance doit également recevoir une formation adaptée aux tâches à réaliser, intégrant notamment les mesures permettant d'éviter tout risque relatif au produit, à l'environnement et à la santé.

- 3.19. La formation peut être assurée en interne. L'efficacité des formations doit être évaluée régulièrement. Des enregistrements des formations doivent être tenus.

3.3. Hygiène

- 3.20. Un niveau élevé d'exigences en termes d'hygiène personnelle et de propreté est requis. Des programmes relatifs à l'hygiène doivent être élaborés.
- 3.21. Il est interdit de manger, boire, mastiquer, fumer et stocker de la nourriture ou tout médicament personnel dans la zone de production et de stockage.
- 3.22. Tout contact direct entre les mains de l'opérateur et le produit ou avec toute partie d'un équipement entrant en contact avec les produits doit être évité.
- 3.23. Chaque personne entrant dans les zones de fabrication doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication, et ces vêtements doivent être changés à chaque fois que cela est nécessaire. Des vêtements de protection additionnels et adaptés aux opérations à réaliser (par exemple, des protections pour la tête, le visage, les mains et/ou les bras) doivent être portés le cas échéant.
- 3.24. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés au procédé de fabrication et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger l'opérateur et le produit contre tout risque de contamination.
- 3.25. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :
- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
 - Classe C : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.
 - Classe A/B : Une cagoule stérile doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque et des dispositifs de protection visuelle stériles doivent couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes et de particules. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.
- 3.26. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux salles de classe B et C. Un vêtement protecteur propre (stérilisé) (incluant des masques

faciaux et des dispositifs de protection visuelle⁷) doit être fourni à chaque opérateur entrant en zone de classe A/B ; la nécessité de sortir et entrer à nouveau dans la zone d'atmosphère contrôlée pour une étape de fabrication différente ou pour un lot différent doit être déterminée au regard du risque lié à l'activité. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Un contrôle visuel permettant de vérifier l'intégrité des tenues doit avoir lieu lors de la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée.

- 3.27. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. En cas de travail en zone confinée, les vêtements de protection doivent être écartés avant de quitter la zone.
- 3.28. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.
- 3.29. S'il y a lieu, le déplacement du personnel doit être limité afin de réduire au maximum le risque de contamination croisée. En général, le personnel (ou toute autre personne) ne doit pas passer directement d'une zone d'exposition à des micro-organismes vivants, des OGM, des toxines ou à des animaux, vers des zones où sont manipulés d'autres produits, produits inactivés ou organismes différents. Si ce passage est inévitable, des mesures de contrôle appropriées au regard du risque doivent être appliquées. Lorsqu'une personne se déplace d'une zone d'atmosphère contrôlée à une autre (de classe différente), des mesures de désinfection appropriées doivent être prises. Il convient de respecter les exigences vestimentaires requises pour la classe concernée.
- 3.30. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, en particulier lors d'opérations aseptiques. Il convient d'éviter l'émission de particules et d'organismes due à des mouvements trop vifs.
- 3.31. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au strict nécessaire. Les audits et les contrôles doivent s'effectuer, dans la mesure du possible, à l'extérieur des zones.
- 3.32. Des mesures doivent être prises pour garantir que le personnel déclare tout état de santé à prendre en compte et pouvant influencer sur la qualité du MTI. Une personne présentant une maladie infectieuse qui pourrait avoir une influence négative sur la qualité du produit, ou présentant des lésions ouvertes sur une partie exposée du corps, ne doit pas participer à la fabrication des MTI.
- 3.33. La surveillance de la santé du personnel doit être proportionnelle aux risques. Si nécessaire, au regard des risques spécifiques liés au produit, le personnel participant à la production, à la maintenance, aux contrôles de la qualité et aux contrôles internes ainsi qu'aux soins des animaux doit être vacciné. D'autres mesures peuvent être mises en place pour protéger le personnel en fonction des risques connus du produit et des matériels utilisés pour le fabriquer.

⁷ Les dispositifs de protection visuelle 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).

3.4. Postes clés

- 3.34. Par leur rôle essentiel dans le système de qualité, le responsable de production, le responsable du contrôle de la qualité et la personne qualifiée (PQ, *cf.* glossaire) doivent être nommés par la direction. Dans le cas de MTI contenant des OGM ou constitués d'OGM, la personne responsable de la sécurité biologique doit également être nommée par la direction.
- 3.35. Les rôles et responsabilités des postes clés doivent être clairement définis et diffusés au sein de l'organisation.
- 3.36. Au minimum, le responsable de production prend la responsabilité de s'assurer que la fabrication est réalisée conformément aux spécifications/instructions applicables, que la qualification et la maintenance des locaux et des équipements utilisés au cours des opérations de fabrication ainsi que les validations nécessaires sont effectuées. Les responsabilités du responsable du contrôle de la qualité sont détaillées dans le chapitre 12.1 et celles de la personne qualifiée (PQ) sont expliquées dans le chapitre 11.2.
- 3.37. En outre, selon la taille et l'organisation de l'entreprise, une unité distincte chargée de l'assurance qualité peut être établie. Dans ce cas, les responsabilités du responsable de production et du responsable du contrôle de la qualité sont partagées avec la personne responsable de l'assurance qualité.
- 3.38. Les personnes responsables respectivement de la production, du contrôle de la qualité et, le cas échéant, de l'assurance qualité, se partagent certaines responsabilités en rapport avec la qualité - incluant notamment - la conception et la mise en œuvre du système de qualité pharmaceutique et en particulier la formation, la gestion documentaire, la validation du procédé, la validation des conditions de transport et le procédé de reconstitution (le cas échéant), les contrôles de l'environnement, le contrôle des activités externalisées, et les investigations qualité.
- 3.39. Tandis que les fonctions des postes clés peuvent être déléguées à des personnes qui ont les qualifications requises, il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement injustifié dans les responsabilités de ceux-ci.
- 3.40. La même personne peut endosser le rôle de la personne responsable du contrôle de la qualité et de la PQ. Il est également possible pour la PQ d'être responsable de la production. Toutefois, la responsabilité de la production et du contrôle de la qualité ne peut pas être assumée par la même personne. Dans des organisations de petite taille, où les équipes sont polyvalentes et formées à la fois aux activités de contrôle de la qualité et de production, il est acceptable que la même personne soit responsable des deux fonctions (production et contrôle de la qualité) concernant différents lots. Pour un lot donné, la responsabilité de la production et du contrôle de la qualité du lot doit être assumée par deux personnes différentes. Par conséquent, il est nécessaire de définir clairement l'indépendance entre les activités de contrôle de la qualité et les activités de production pour un même lot, grâce à des procédures écrites.

4. Locaux

4.1. Principes généraux

- 4.10. Les locaux doivent être adaptés aux opérations à réaliser. Ils doivent être en particulier conçus pour réduire au maximum les contaminations, les contaminations croisées, les risques d'erreur et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.
- 4.11. Il est important d'appliquer les principes généraux suivants :
- (i) Les locaux doivent être maintenus propres (l'étape de désinfection doit être réalisée selon des procédures appropriées).
 - (ii) Les locaux doivent être entretenus soigneusement, les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.
 - (iii) L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés aux activités réalisées et ne pas affecter les MTI ni le bon fonctionnement du matériel.
 - (iv) Il convient de prendre des mesures appropriées pour suivre les paramètres environnementaux essentiels.
 - (v) Les locaux doivent être conçus et équipés de façon à empêcher au mieux l'entrée des insectes et d'autres animaux.
 - (vi) Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être un lieu de passage pour le personnel qui n'y travaille pas. Lorsqu'un tel passage est inévitable, des mesures de contrôle appropriées doivent être prises.
 - (vii) La fabrication de produits toxiques, tels que les pesticides et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication des MTI.
- 4.12. Les locaux doivent être qualifiés pour la production de MTI (*voir* chapitre 10.1).

4.2. Installation multi-produits

- 4.13. La fabrication de MTI dans une installation multi-produits est acceptable si des mesures de maîtrise proportionnelles aux risques sont prises pour éviter les mélanges et contaminations croisées. De plus amples explications sont fournies dans le chapitre 9.4.
- 4.14. Il doit être envisagé, sur la base d'une évaluation du risque, d'utiliser une zone dédiée au sein de l'installation pour la fabrication des MTI si le site de fabrication produit des médicaments autres que les MTI.
- 4.15. Des zones de production séparées doivent être utilisées pour la fabrication des MTI qui présentent un risque que les mesures opérationnelles et/ou techniques ne permettent pas de contrôler convenablement. En l'absence de zones de production séparées, un nettoyage et une procédure de décontamination approfondis dont l'efficacité a été validée doivent être appliqués avant que toute fabrication ultérieure puisse avoir lieu dans la même zone (séparation dans le temps).

- 4.16. Des précautions particulières doivent être prises dans le cas de la fabrication de vecteurs viraux infectieux (par exemple, des virus oncolytiques) : ces activités doivent se dérouler dans une zone séparée.

Fabrication concomitante de différents lots/produits

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

4.2.1. Séparation dans l'espace

- 4.18. La production concomitante de deux MTI/ou deux lots différents dans la même zone n'est pas acceptable. Des systèmes fermés et confinés peuvent néanmoins être utilisés de la façon suivante pour séparer les activités :
- 4.19. (a) L'utilisation de plusieurs isolateurs fermés (ou autres systèmes fermés) dans la même salle au même moment est acceptable, sous réserve que des mesures d'atténuation appropriées soient prises pour éviter toute contamination croisée ou des confusions de matériels, notamment une évacuation séparée de l'air extrait des isolateurs et des contrôles réguliers de l'intégrité de ces isolateurs.
- 4.20. Lorsque deux isolateurs sont utilisés pour manipuler différents vecteurs viraux dans une même salle, la totalité de l'air de cette salle et de l'installation doit être évacuée (c'est-à-dire, pas de recirculation). Dans d'autres cas, la filtration de l'air peut être acceptable. En outre, dans le cas d'une production simultanée de vecteurs viraux, il est nécessaire de prévoir un système clos, séparé et unidirectionnel pour la manipulation des déchets.
- 4.21. (b) La possibilité d'utiliser plus d'un poste de sécurité microbiologique dans la même salle n'est acceptable que si des mesures techniques et organisationnelles effectives sont mises en place pour séparer ces activités (par exemple, la définition stricte des flux de matières et des personnes, pas de croisement dans l'utilisation des équipements d'une même salle, etc.). Il convient d'insister sur le fait que l'utilisation simultanée de plusieurs postes de sécurité microbiologiques entraîne des risques supplémentaires et qu'il doit donc être démontré que les mesures prises permettent d'éviter efficacement les risques de confusion et les risques relatifs à la qualité du produit.
- 4.22. (c) Il est acceptable de réaliser une activité de fabrication dans une zone d'atmosphère contrôlée qui contient un incubateur utilisé pour un lot/produit différent si cet incubateur permet une évacuation séparée de l'air. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter les confusions de matériel.
- 4.23. (d) L'incubation/le stockage simultanés de différents lots dans un même incubateur n'est acceptable que s'ils sont séparés physiquement (par exemple, des cultures cellulaires distinctes dans des récipients fermés). Lors de l'incubation/du stockage simultané de différents lots tel que décrit ci-dessus, le fabricant doit évaluer les risques potentiels et prendre les mesures appropriées pour éviter les confusions de matériels.

- 4.24. Toutefois, l'incubation/le stockage simultané de vecteurs capables de réplication ou de produits dérivés de ceux-ci, ou de matériel infectés et des produits dérivés de ceux-ci avec d'autres matières/produits n'est pas acceptable.
- 4.25. (e) Compte tenu de leur profil de risque plus faible, la production simultanée de vecteurs non viraux dans des hottes à flux laminaire séparées et placées dans la même salle peut être acceptable si des mesures appropriées visant à éviter les confusions sont prises.

4.2.2. Séparation dans le temps

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

4.3. Zones de production

4.3.1. Conception et construction

- 4.27. La conception des locaux doit permettre de réaliser la production dans des zones reliées selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon le niveau de propreté requis. De même, la disposition de l'environnement de travail et des équipements et matériels doit être adaptée pour réduire les risques de confusion entre les produits ou leurs constituants, d'éviter les contaminations croisées et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.
- 4.28. L'organisation des locaux doit permettre la séparation des flux de matériels et d'équipements utilisés et non stériles et de ceux qui sont stériles. Lorsque ce n'est pas possible, la manipulation des matériels/équipements utilisés et non stériles doit être séparée dans le temps et des mesures de nettoyage appropriées doivent être mises en œuvre.
- 4.29. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, et le cas échéant humidité et filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement extérieur.
- 4.30. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de réduire au maximum le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Selon les risques spécifiques liés au produit, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».
- 4.31. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produit de nettoyage et, le cas échéant de désinfectants.
- 4.32. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les rebords, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être conçues pour éviter ces recoins difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont pas souhaitables pour cette raison.

- 4.33. Les faux-plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.
- 4.34. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.
- 4.35. L'accès aux zones d'atmosphère contrôlée/confinées doit s'effectuer par un sas muni de portes à ouverture alternée ou par des contrôles procédurés et appropriés pour garantir que les portes ne s'ouvrent pas simultanément. Au repos, la dernière partie du sas doit être de la même classe que la zone à laquelle il mène.
- 4.36. Afin de réduire au maximum le risque de contamination microbienne et particulaire lié aux vêtements de protection du personnel, les vestiaires doivent être conçus comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases liées à l'habillage du personnel. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne doivent être installés que dans la première partie des vestiaires.

4.3.2. Environnement aseptique

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

Zones d'atmosphère contrôlée

- 4.38. Une zone critique d'atmosphère contrôlée est une zone dans laquelle le produit est exposé aux conditions ambiantes et sa conception doit donc prévoir de garantir des conditions aseptiques. L'air présent à proximité immédiate de la zone critique d'atmosphère contrôlée doit être contrôlé de façon appropriée (environnement immédiat). Les zones critiques d'atmosphère contrôlée doivent être alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Le niveau approprié de classification de l'air doit être déterminé au regard des risques spécifiques en tenant compte de la nature du produit et du procédé de fabrication, en particulier si la transformation se déroule dans un système ouvert ou fermé (*voir* chapitre 9.5.1).
- 4.39. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme ISO 14644-1. Pour procéder à la qualification, il convient de mesurer les particules en suspension dans l'air d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm. Cette mesure doit s'effectuer « au repos » et « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les 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

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

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de sédimentation (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

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

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

- 4.41. La présence de conteneurs et/ou de matériels susceptibles de générer des particules doit être limitée autant que possible dans les zones d'atmosphère contrôlée.
- 4.42. Le nettoyage et la désinfection appropriés des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels, tout comme l'élimination des résidus d'agents nettoyants et désinfectants. La fumigation peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles. En cas d'utilisation de désinfectants, il convient de vérifier leur efficacité. Il convient d'en utiliser plusieurs et de différents types afin d'éviter le développement de souches résistantes et parvenir à un spectre d'activité de biodécontamination plus large. Les désinfectants, les détergents et le matériel de nettoyage utilisés dans les zones de classe A et B doivent être stériles.

4.3.3. Surveillance de l'environnement

- 4.43. Les programmes de surveillance de l'environnement sont des outils importants qui permettent d'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination et d'identifier les menaces spécifiques qui pèsent sur la pureté des produits. Les programmes de surveillance de l'environnement doivent comporter les éléments suivants : la contamination par des particules viables/non viables, les différentiels de pression et, lorsque le procédé le requiert, la température et l'humidité relative. Les résultats de ces programmes de surveillance doivent être suivis.
- 4.44. Les points de surveillance doivent être déterminés en fonction des risques (par exemple, aux endroits qui présentent le risque de contamination le plus élevé) et des résultats obtenus lors de la qualification des locaux.
- 4.45. Le nombre d'échantillons, le volume, la fréquence de surveillance, les limites d'alerte et d'action doivent être adaptés en tenant compte des risques et de la stratégie globale de contrôle du site. Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas induire un risque de contamination des opérations de fabrication.

Surveillance des particules non viables

- 4.46. Les systèmes de surveillance des particules en suspension doivent être établis de façon à obtenir des données pour l'évaluation des risques potentiels de contamination et à garantir un environnement aseptique dans la zone d'atmosphère contrôlée. Une surveillance de l'environnement est également attendue pour les isolateurs et les postes de sécurité microbiologique.
- 4.47. Le niveau de contrôle environnemental des particules non viables et le choix du système de surveillance doivent être adaptés aux risques spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication (par exemple, organismes vivants). La fréquence, le volume ou la durée d'échantillonnage, les limites d'alerte et les actions correctives doivent être définis au cas par cas en fonction des risques. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit le même que celui utilisé pour la classification des zones d'atmosphère contrôlée.
- 4.48. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis. Afin d'identifier d'éventuelles dérives préjudiciables au procédé, les seuils d'alerte pour les classes B à D doivent être inférieurs aux seuils d'action, et doivent être basés sur la performance de la zone.
- 4.49. Le système de surveillance doit garantir, lorsque les seuils d'action sont franchis, l'identification rapide de l'événement (par exemple, réglages de l'alarme). En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

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

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

- 4.51. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques, y compris pendant le montage des équipements, sauf dans les cas justifiés (par exemple, si des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou présenter un risque, dû par exemple à des organismes pathogènes vivants). Dans ces cas, la surveillance des opérations de montage des équipements doit être assurée (c'est-à-dire, avant l'exposition du produit au danger). Une surveillance doit également être réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication.
- 4.52. Pour les zones de classe B, il doit y avoir une surveillance particulière durant les étapes critiques, mais celle-ci ne doit pas nécessairement se prolonger pendant toute la durée de l'opération critique. Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de façon à identifier toute modification du niveau de contamination.
- 4.53. La stratégie de surveillance concernant les zones de classes C et D doit être définie en fonction des risques et notamment de la nature des opérations réalisées.
- 4.54. Lorsqu'aucune opération critique n'est en cours (c'est-à-dire, au repos), un échantillonnage doit être effectué à intervalles réguliers. Au repos, le système de traitement d'air ne doit pas être interrompu, car dans le cas contraire, la zone devrait être à nouveau qualifiée. En cas d'interruption, une évaluation des risques doit être réalisée afin de déterminer les actions qui pourraient être nécessaires compte tenu des activités menées dans les zones concernées (par exemple, une surveillance complémentaire).
- 4.55. Bien qu'elle ne soit pas nécessaire pour la qualification, la surveillance de la concentration en particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ dans les zones de classes A et B est requise dans le cadre de la surveillance de routine, car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. Bien qu'une détection ponctuelle de particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ puisse être erronée, la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination

et nécessite une enquête. De tels événements peuvent, par exemple, indiquer précocement une défaillance du système de traitement de l'air (chauffage, ventilation et climatisation), de l'équipement de répartition ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

Surveillance des particules viables

- 4.56. Des contrôles doivent être faits selon le cas pour déceler la présence de micro-organismes spécifiques dans les salles d'atmosphère contrôlée (par exemple, des levures, moisissures, etc.). La surveillance des particules viables est également attendue pour les isolateurs et les postes de sécurité microbiologique.
- 4.57. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation de boîtes de sédimentation, des échantillons volumétrique d'air et des prélèvements de surfaces (par exemple, écouvillons et géloses de contact). Des méthodes de surveillance microbiologiques rapides peuvent être envisagées et être adoptées après validation des locaux.
- 4.58. Une surveillance continue est requise durant les opérations critiques au cours desquelles le produit est exposé à l'environnement. Les surfaces et le personnel doivent faire l'objet d'une surveillance après les opérations critiques. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production en fonction des risques.
- 4.59. Les limites maximales recommandées en matière de surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont les suivantes :

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîte de sédimentation (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	-

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

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

- 4.60. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis. Afin d'identifier d'éventuelles dérives préjudiciables au procédé, les seuils d'action pour les classes B à D doivent être inférieurs aux seuils d'action, et doivent être basés sur la performance de la zone. Si les

seuils d'action sont franchis, des actions correctives appropriées doivent être prises et documentées.

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

Pression d'air

- 4.62. La séparation adéquate des zones de travail joue un rôle important dans la prévention des contaminations. Pour maintenir la qualité de l'air, il est important d'obtenir une circulation d'air appropriée depuis les zones de propreté plus élevée vers les zones adjacentes de propreté moins élevée. Il est fondamental que les salles bénéficiant d'un air plus propre aient un différentiel de pression positif important par rapport aux salles adjacentes ayant un air moins propre. Ces cascades de pression doivent être définies clairement et surveillées en continu en utilisant les méthodes appropriées (par exemple, réglage de l'alarme). Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides).
- 4.63. Toutefois, des zones spécifiques peuvent nécessiter une pression négative pour des raisons de confinement (par exemple, en cas d'utilisation de vecteurs compétents pour la réplication ou de bactéries pathogènes). Dans ce cas, les zones à pression négative doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée.

4.3.4. Évacuations

- 4.64. Les canalisations doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et décontaminer efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection. Les fabricants sont tenus de suivre les réglementations locales concernant les risques liés aux déchets présentant un risque biologique.
- 4.65. Les zones d'atmosphère contrôlée de classe A et B ne doivent comporter ni évier ni canalisation d'évacuation.

4.4. Zones de stockage

- 4.66. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et de départ, articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- 4.67. Les zones de stockage doivent être propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de températures. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (en matière de température ou d'humidité, par exemple), doivent être spécifiées et contrôlées.

- 4.68. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit être clairement identifiée et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.
- 4.69. Des zones distinctes doivent être réservées au stockage des matières et produits rappelés et retournés, sauf si le contrôle de ces derniers s'effectue à l'aide de moyens électroniques. Les matières et produits refusés doivent être stockés dans des zones à accès limité (verrouillées par exemple).
- 4.70. Les matières ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des locaux sûrs et sécurisés.

4.5. Zones de contrôle de la qualité

- 4.71. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées lors des tests. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.
- 4.72. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Des contrôles en cours de procédé peuvent néanmoins être effectués dans la zone de production, à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour les produits. Le chapitre 12.1 fournit de plus amples détails.

4.6. Zones annexes

- 4.73. Les zones de repos doivent être séparées des zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité. Les sanitaires ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité.
- 4.74. Les locaux qui accueillent les animaux de laboratoire doivent être isolés des zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité et disposer d'un accès distinct et d'une installation individuelle de traitement d'air. Des restrictions appropriées relatives au mouvement du personnel et des matières doivent être mises en place.

5. Équipements

5.1. Principes généraux

- 5.10. Le matériel de production et de contrôle doit être adapté à l'usage prévu et ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces des équipements de production en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée. De plus, les surfaces en contact avec les cellules/tissus doivent être stériles.
- 5.11. Les principaux équipements (par exemple, réacteurs, récipients de stockage) et les installations fixes de production doivent être clairement identifiés pour éviter les mélanges de produits.
- 5.12. Le contrôle d'intégrité des composants des équipements doit être adapté aux risques spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication (par exemple, garantir l'intégrité structurelle durant la congélation et la décongélation).
- 5.13. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination. Les connexions aseptiques qui ne sont pas ultérieurement stérilisées par la vapeur ou réalisées avec un dispositif stérile validé (par exemple, soudeuse à connexion stérile, connecteur aseptique) doivent être effectuées à un poste de travail A dans un local de classe B.
- 5.14. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précisions appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- 5.15. Les équipements doivent être qualifiés conformément aux principes du chapitre 10.1.
- 5.16. Le matériel défectueux doit si possible être retiré des zones de production et de contrôle, ou au moins être clairement étiqueté comme tel.

5.2. Maintenance, nettoyage, réparation

- 5.17. Les équipements doivent être entretenus soigneusement :
 - (i) Les équipements doivent être étalonnés, contrôlés ou vérifiés (selon le cas) à intervalles définis pour en garantir le bon fonctionnement. Les vérifications des systèmes informatisés doivent inclure une évaluation de la capacité du système à garantir l'intégrité des données. Les enregistrements de ces contrôles doivent être conservés.
 - (ii) Les filtres évents doivent être correctement qualifiés et entretenus, et remplacés à intervalles appropriés (définis en fonction de la criticité du filtre). La qualification peut être effectuée par le fabricant ou par le fournisseur/fabricant du filtre. Lors de son remplacement, le filtre doit être soumis à un test d'intégrité.
- 5.18. Le nettoyage et le stockage du matériel doivent être adaptés pour éviter les contaminations. Des produits nettoyants à usage unique doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les procédures de nettoyage/décontamination appliquées aux équipements non dédiés et en contact avec les produits doivent être validées, selon les indications du chapitre 10.2.

- 5.19. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Dans la mesure du possible, ces opérations doivent être effectuées de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Lorsque des opérations de réparation ou de nettoyage sont en cours dans une zone d'atmosphère contrôlée, la production ne doit pas être relancée avant d'avoir vérifié que la zone est correctement nettoyée et que le statut environnemental requis a été rétabli.
- 5.20. Lorsqu'il est nécessaire de limiter le risque de contamination croisée, le déplacement des équipements doit être limité. Les équipements ne doivent généralement pas être déplacés des zones à hauts risques vers d'autres zones, ou entre zones à hauts risques (par exemple, les équipements utilisés pour la manipulation de cellules issues de donneurs infectés ou la manipulation de virus oncolytiques). Quand cela arrive, des mesures appropriées doivent être prises pour éviter tout risque de contaminations croisées. Le statut de qualification de l'équipement déplacé doit également être reconsidéré.

6. Documentation

6.1. Principes généraux

- 6.10. Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et un élément primordial des BPF. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui affectent directement ou indirectement la qualité des médicaments. Il convient également de conserver les enregistrements nécessaires à la traçabilité.
- 6.11. Deux principaux types de documentation sont utilisés pour le système d'assurance qualité : les spécifications/instructions (dont, le cas échéant, les exigences techniques, procédures opératoires standardisées et contrats) et les enregistrements/rapports.
- 6.12. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papiers, électroniques, photographiques ou enregistrements vidéo.
- 6.13. Quelle que soit la forme sous laquelle les données sont conservées, des contrôles appropriés doivent être effectués pour garantir l'intégrité des données, incluant :
 - (i) La mise en application de mesures visant à protéger les données contre toute perte ou dommage accidentel, grâce par exemple à des méthodes telles que la duplication ou sauvegarde et le transfert sur un autre système de stockage.
 - (ii) La mise en application de mesures visant à protéger les données contre toute altération ou manipulation non autorisée. Des contrôles physiques et/ou logiques doivent être mis en place pour restreindre l'accès au système informatisé à des personnes autorisées. Les méthodes appropriées visant à prévenir l'accès non autorisé au système peuvent inclure, par exemple, l'utilisation de clés, laissez-passer, codes personnels avec mots de passe, reconnaissance biométrique ou accès restreint aux équipements informatiques et zones de stockage des données. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatique.
 - (iii) La mise en application de mesures visant à garantir l'exactitude, l'exhaustivité, la disponibilité et la lisibilité des documents durant toute leur période de conservation.
- 6.14. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu.
- 6.15. Lorsque différentes étapes de fabrication se déroulent dans des sites distincts sous la responsabilité de plusieurs PQ, il est acceptable de conserver des fichiers séparés, limités aux informations relatives aux activités qui s'y déroulent.

6.2. Spécifications et instructions

- 6.16. Les spécifications concernant les matières premières, matières premières de départ et le produit fini, ainsi que les instructions de fabrication, visent à garantir la conformité aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, l'uniformité du produit (adaptée au stade de développement concerné) et le niveau de qualité requis. Il est ainsi important que les spécifications et les instructions soient correctement documentées et qu'elles soient claires et suffisamment détaillées.

- 6.17. Les documents contenant des spécifications et instructions (y compris les modifications qui y sont apportées) doivent être approuvés, signés et datés par les personnes autorisées et leur date de prise d'effet doit être définie. Des mesures doivent être prises afin de garantir l'utilisation de la version en vigueur.
- 6.18. Les spécifications et instructions doivent être réévaluées régulièrement pendant le développement et après obtention de l'autorisation, et elles devront être mises à jour selon les besoins. Chaque nouvelle version doit prendre en compte les données les plus récentes, la technologie actuellement utilisée ainsi que les termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique. Elle doit également permettre la traçabilité vis-à-vis du document précédent.
- 6.19. Les justifications des modifications doivent être enregistrées et les conséquences d'un changement sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit et, si applicable, sur toutes études non cliniques en cours ou sur des essais cliniques, doivent être examinées et documentées. Il est noté que les modifications apportées aux exigences de fabrication approuvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises aux autorités compétentes (variations)⁸, et que ces dernières doivent également approuver les modifications substantielles apportées au procédé de fabrication d'un MTI expérimental⁹.
- 6.20. Il convient de documenter au moins :
- (i) Les spécifications des matières premières, notamment :
- La description des matières premières, dont la référence au nom choisi et à toute autre information requise pour éviter les risques d'erreur (par exemple, utilisation de numéro de codes internes). En outre, pour les matières premières d'origine biologique, il convient de décrire également l'identifiant des espèces et l'environnement anatomique dont elles sont issues.
 - Pour les matières premières critiques (par exemple, sérum, facteurs de croissance, enzymes (par exemple, trypsine), cytokines), les exigences de qualité visant à garantir l'adéquation à l'utilisation prévue, ainsi que les critères d'acceptation (*voir* chapitre 7.2). Les exigences de qualité convenues avec les fournisseurs doivent être conservées (les attentes pour les MTI expérimentaux sont décrites dans le chapitre 7.2).
 - Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles, selon le cas (*voir* chapitres 7.2, 12.2 et 12.3).
 - Les conditions et la durée maximale de conservation.
 - Les conditions et précautions de transport.

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.

(ii) Les spécifications des matières premières de départ, notamment :

- La description des matières premières de départ, dont toute information pertinente requise pour éviter les risques d'erreur (par exemple, utilisation de numéro de codes internes). Pour les matières premières de départ d'origine humaine, il convient de décrire l'identifiant du fournisseur et l'environnement anatomique dont les cellules/tissus/virus sont issus (ou, le cas échéant, l'identifiant de la lignée cellulaire, une banque de cellules primaires, un lot de semences).
- Les exigences de qualité visant à garantir l'adéquation pour l'utilisation prévue, ainsi que les critères d'acceptation (*voir* chapitre 7.3). Les contrats et exigences de qualité convenus avec les fournisseurs doivent être conservés.
- Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles (*voir* chapitres 7.3, 12.2 et 12.3).
- Les conditions et la durée maximale de conservation.
- Les conditions et précautions de transport.

(iii) Les spécifications des produits intermédiaires et en vrac doivent être disponibles le cas échéant, en y incluant les critères de libération et la durée maximale de conservation.

(iv) Les spécifications pour les articles de conditionnement primaire, y compris les critères de libération.

(v) Le cas échéant, les spécifications pour d'autres matières utilisées dans le procédé de fabrication et pouvant avoir un impact critique sur la qualité (par exemple, des dispositifs médicaux utilisés dans un MTI combiné, des matériaux et consommables ayant une activité biologique inhérente par laquelle ils peuvent influencer sur les cellules, comme des billes ou plaques de culture recouvertes d'anticorps monoclonaux).

(vi) La définition du lot. Les produits générés à partir de matières premières de départ différentes doivent être considérés comme des lots distincts.

(vii) Les instructions de fabrication (y compris la description des principaux équipements à utiliser) et les contrôles en cours de procédé.

(viii) Les spécifications des produits finis, notamment :

- Le nom/identifiant du produit.
- La description de la forme pharmaceutique.
- Les instructions relatives à l'échantillonnage et aux contrôles (*voir* chapitres 12.2 et 12.3).
- Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation.
- Les conditions et précautions de transport et de conservation. Le cas échéant, il convient de veiller particulièrement aux exigences au stade de la cryoconservation (par exemple,

vitesse de changement de température durant la congélation ou décongélation) pour garantir la qualité du produit.

- La date de péremption.

- (ix) Le cas échéant, la stratégie de contrôle visant à traiter les cas où les résultats des analyses relatives aux matières premières de départ, produits intermédiaires et/ou produit fini ne sont pas disponibles avant la libération du produit (voir chapitre 11.3.2).
- (x) Les instructions relatives au conditionnement pour chaque produit. Il convient de veiller tout particulièrement à garantir la traçabilité du produit. Il est rappelé que, pour les MTI autorisés, la séquence d'identification du don attribué par l'établissement ou par un organisme autorisé au titre de l'article L.1243-2 du CSP doit figurer sur le conditionnement extérieur ou, en l'absence de conditionnement extérieur, sur le conditionnement primaire. Les articles 11 et 12 du règlement (CE) n° 1394/2007 précisent d'autres exigences relatives à l'étiquetage.

MTI expérimentaux : dossier de spécifications du produit

- 6.21. Dans le cas des MTI expérimentaux, le niveau de détail des spécifications et des instructions doit être adapté au type de produit et au stade de développement. Compte tenu de l'évolution/amélioration du procédé de fabrication et des contrôles de la qualité des médicaments expérimentaux, il est important que le niveau de documentation soit suffisant pour permettre l'identification des caractéristiques spécifiques de chaque lot. Il est également noté qu'une caractérisation insuffisante du produit peut freiner l'acceptabilité des résultats de l'essai clinique dans le but d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.
- 6.22. Outre les spécifications et les instructions, lorsque les produits sont mis en insu, le dossier de spécifications du produit doit contenir la documentation appropriée du système utilisé pour garantir la mise en insu. Ce système doit garantir et maintenir la mise en insu, tout en permettant l'identification du produit si nécessaire. L'efficacité des procédures de mise en insu doit être vérifiée.
- 6.23. Une copie de l'ordre de fabrication et de l'étiquette approuvée doit être conservée dans le dossier de spécifications du produit. Comme ce dossier fait généralement l'objet de modifications, il convient de veiller tout particulièrement, sur l'ordre de fabrication, à identifier la version à laquelle le fabricant doit se conformer.
- 6.24. Les informations contenues dans le dossier de spécifications du produit doivent constituer la base de l'évaluation en vue de la certification et la libération d'un lot donné par la PQ et cette dernière doit donc pouvoir y accéder.

6.3. Enregistrements/rapports

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

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

(i) Les enregistrements relatifs à la réception pour chaque livraison de matières premières, matières premières de départ, produit en vrac, produits intermédiaires et articles de conditionnement primaire. Les enregistrements de réception doivent inclure :

- le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les réipients, ainsi que le nom donné dans l'établissement et/ou son code interne le cas échéant ;
- le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
- le numéro de lot du fournisseur ou de référence ;
- la quantité totale reçue ;
- la date de réception ;
- le numéro unique attribué après la réception ; et
- tout autre commentaire pertinent.

(ii) Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué ; il doit contenir les informations suivantes :

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures de début, des étapes intermédiaires critiques et de fin de la production ;
- les quantités et le numéro de lot de chaque matière première de départ ;
- les quantités et le numéro de lot des matières premières critiques ;
- le cas échéant, les quantités et le numéro de lot d'autres matières utilisés dans le procédé de fabrication et pouvant avoir un impact sur la qualité (par exemple, des dispositifs médicaux utilisés dans un MTI combiné, des matériels et consommables ayant une activité biologique inhérente pouvant influencer sur les cellules, des supports de culture présentant un revêtement d'anticorps monoclonaux) ;
- la confirmation de la réalisation d'un vide de ligne avant le début des opérations de fabrication ;
- l'identification (par exemple, au moyen d'initiales ou d'un autre système adapté) de l'opérateur réalisant les étapes critiques et, le cas échéant, de la personne ayant vérifié ces opérations ;

- un enregistrement des contrôles en cours de fabrication ;
- l'identification de la zone d'atmosphère contrôlée et des principaux équipements utilisés ;
- le rendement obtenu aux étapes clés de la fabrication ; et
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de fabrication.

(iii) Les résultats des contrôles libératoires.

(iv) Les enregistrements de la surveillance environnementale.

(v) Le programme de suivi de la stabilité conformément au chapitre 12.4 (pour les MTI autorisés).

(vi) Les conclusions des auto-inspections doivent être enregistrées. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites durant les auto-inspections et, le cas échéant, les mesures correctives proposées. Des comptes rendus concernant les actions entreprises ultérieurement doivent également être enregistrés.

6.27. Toute déviation doit être enregistrée et investiguée, et les mesures correctives appropriées prises.

6.4. Autre documentation

6.28. Les politiques et procédures doivent être correctement documentées pour être appliquées par le fabricant dans le but de préserver la qualité du produit, notamment :

- (i) La qualification des locaux et des équipements.
- (ii) La validation du procédé de fabrication (les attentes pour les MTI expérimentaux sont décrites au chapitre 10.3).
- (iii) La validation des méthodes analytiques pertinentes.
- (iv) La maintenance et l'étalonnage des équipements.
- (v) Les procédures de nettoyage.
- (vi) La surveillance de l'environnement.
- (vii) Les investigations relatives aux déviations et non-conformités.
- (viii) Les procédures de traitement des réclamations et des rappels.

6.29. Des cahiers de route doivent être tenus pour les équipements utilisés lors des opérations critiques de fabrication et de contrôles.

6.30. La documentation relative aux politiques et procédures citées ci-dessus doit être adaptée au stade de développement. La documentation consacrée aux essais cliniques de phases I

et I/II peut être plus limitée, mais elle doit être complétée au cours des étapes ultérieures du développement.

- 6.31. Un état des lieux des établissements pharmaceutiques (« Site Master File ») doit être constitué pour chaque site impliqué dans la fabrication de MTI autorisés. Cet état des lieux doit contenir une description très détaillée des locaux, des activités réalisées sur le site et du système de qualité mis en œuvre¹⁰.

6.5. Archivage des documents

- 6.32. Sans préjudice aux dispositions du chapitre 6.6, les dossiers de lot (c'est-à-dire les documents contenus dans le dossier de fabrication de lot, les résultats des contrôles libératoires ainsi que, le cas échéant, toutes données concernant des déviations relatives au produit) doivent être conservés un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la PQ, le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé.
- 6.33. Certaines données appartenant au dossier de lot peuvent être conservées dans un dossier séparé, à condition d'être rapidement disponibles et liées sans équivoque au lot concerné.
- 6.34. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'autorisation de mise sur le marché, doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur. Toutefois, il est acceptable de retirer certains documents (tels que, par exemple, les données brutes de validation ou de stabilité) dès lors que les données auxquelles ils se rapportent ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences liées à l'archivage des dossiers de lot.

6.6. Traçabilité

- 6.35. Il convient de créer un système qui permette le suivi ascendant et descendant des cellules/tissus contenus dans les MTI durant toute la fabrication, depuis le don jusqu'à la livraison du produit fini au destinataire. Un tel système, qui peut être manuel ou électronique, doit être mis en place dès le début de la fabrication des lots destinés à un usage clinique.
- 6.36. Conformément à l'article 15 du règlement 1394/2007, les informations relatives à la traçabilité doivent également concerner les matières premières et toutes les substances entrant en contact avec les cellules ou les tissus. Cette section décrit le type et la quantité de données que les fabricants de MTI doivent générer et conserver.

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).

- 6.37. Le fabricant doit garantir la conservation des données suivantes au moins 30 ans après la date de péremption du produit, à moins que l'autorisation de mise sur le marché prévoie une durée plus longue :
- (i) La séquence d'identification du don attribuée par un établissement ou organisme autorisé¹¹. Pour les cellules et les tissus non couverts par la directive 2004/23/CE¹² ou la directive 2002/98/CE¹³ tels que, par exemple, les lignées cellulaires ou banques de cellules situées en dehors de l'UE, les informations permettant l'identification du donneur doivent être conservées.
 - (ii) Le code interne (ou autre système d'identification du produit) est généré par le fabricant pour identifier sans équivoque les tissus/cellules utilisés comme matières premières de départ tout au long du procédé de fabrication jusqu'à la libération du lot. Le fabricant doit garantir que le lien entre l'identification du produit et la séquence d'identification du don puisse toujours être établi. Pour les matières premières de départ non couvertes par la directive 2004/23/CE ou la directive 2002/98/CE, il convient de s'assurer que le lien entre l'identification du produit et la séquence d'identification peut toujours être établi.
 - (iii) L'identifiant (dont le numéro de lot) des matières premières critiques et autres substances entrant en contact avec les cellules ou les tissus, utilisées comme matières premières de départ et susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité du MTI (par exemple, les réactifs d'origine biologique, les structures synthétiques et biologiques, les matrices). Pour les matières biologiques, l'identification du fournisseur, des espèces et de l'environnement anatomique dont elles sont issues doit être décrite.
 - (vii) Le cas échéant, l'identifiant (dont le numéro de lot) de toutes les substances actives contenues dans les MTI.
- 6.38. En cas d'utilisation de cellules xénogéniques comme matière première de départ, les informations relatives à l'identification de l'animal donneur doivent être conservées 30 ans.
- 6.39. Les données de traçabilité doivent être conservées en tant que documents pouvant faire l'objet d'un audit ou d'une inspection. Elles peuvent être conservées en dehors du dossier de lot, à condition d'être rapidement disponibles et liées sans équivoque au médicament concerné. Le système d'archivage doit garantir un accès rapide aux données de traçabilité notamment dans le cas où un patient présenterait des effets indésirables.
- 6.40. Par le biais d'un accord écrit, la responsabilité de l'archivage des données de traçabilité peut être transférée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur

¹¹ Selon les dispositions de l'article R1245-32 du code de la santé publique

¹² 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).

¹³ 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).

7. Matières premières de départ et matières premières

7.1. Principes généraux

- 7.10. La qualité des matières premières de départ et des matières premières est un élément essentiel à prendre en compte dans la production de MTI. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter toute contamination et à réduire autant que possible la variabilité des matières premières de départ et des matières premières. Les spécifications relatives au produit (telles que celles des monographies de la pharmacopée, autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique), dicteront si, et à quel stade, les substances et matières peuvent avoir un certain niveau de biocharge ou si elles doivent être stériles. Avant de les introduire dans le procédé de fabrication, il convient de vérifier leur conformité aux exigences requises.
- 7.11. L'utilisation d'agents antimicrobiens peut être nécessaire pour réduire la biocharge associée à l'obtention de tissus et cellules vivants. L'utilisation d'agents antimicrobiens ne remplace pas les exigences de fabrication aseptique. Lorsque des agents antimicrobiens sont utilisés, ils doivent être éliminés dès que possible, à moins que leur présence dans le produit fini soit spécifiquement prévue dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique (par exemple, des antibiotiques faisant partie de la matrice du produit fini). De plus, il est important de garantir que les antibiotiques ou agents antimicrobiens n'entraînent pas d'interférences avec les tests de stérilité et qu'ils ne soient pas présents dans le produit fini (sauf si ceci est spécifiquement prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique)¹⁴.

7.2. Matières premières

- 7.12. Les matières premières doivent être de la qualité appropriée à l'utilisation prévue. Il convient en particulier de démontrer que la fertilité des milieux de culture est adaptée à l'utilisation prévue.
- 7.13. Dans la mesure du possible, les matières premières utilisées dans la fabrication des MTI doivent tenir compte de la Pharmacopée Européenne. 5.2.12, chapitre général sur les matières premières d'origine biologique pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique. Bien que les matières premières doivent être de qualité pharmaceutique, il est reconnu, dans certains cas, que seules des matières premières de qualité destinée à la recherche sont disponibles. Les risques inhérents à l'utilisation de matières de qualité destinée à la recherche doivent être connus (incluant les risques liés à la continuité d'approvisionnement dans le cas d'une fabrication de médicament en plus grande série). En outre, il convient de garantir que ces matières premières sont adaptées à l'utilisation prévue, y compris et si opportun, par la réalisation de contrôles (par exemple, test fonctionnel, test de sécurité).
- 7.14. Des spécifications doivent être définies pour les matières premières, comme indiqué dans le chapitre 6.2. Dans le cas des matières premières critiques, les spécifications doivent inclure des exigences de qualité visant à garantir qu'elles correspondent à l'utilisation

¹⁴ 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.

prévue, ainsi que des critères d'acceptation. Concernant les MTI autorisés, ces exigences de qualité doivent être convenues avec le(s) fournisseur(s) (« spécifications convenues »). Concernant les MTI expérimentaux, les spécifications techniques relatives aux matières premières critiques doivent être définies avec les fournisseurs lorsque cela est possible. L'évaluation visant à définir si une matière première spécifique est critique doit être faite par le fabricant (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) au regard des risques spécifiques. Les décisions prises doivent être documentées. Les spécifications doivent couvrir les aspects relatifs à la production, aux tests et aux contrôles, ainsi que les autres aspects liés à la manipulation et à la distribution le cas échéant. Les spécifications définies doivent être conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

- 7.15. Le fabricant de MTI doit vérifier la conformité des matières fournies aux spécifications approuvées. Le niveau de surveillance et les contrôles supplémentaires réalisés par le fabricant doivent être proportionnels aux risques inhérents à chacune des matières. Le certificat d'analyse du fournisseur peut être suffisant si tous les risques sont dûment pris en compte et que des mesures sont prises pour éliminer ces risques ou les limiter à un niveau acceptable (qualification des fournisseurs par exemple). Pour des matières premières autorisées comme médicaments dans l'UE (par exemple, des cytokines, de l'albumine humaine, des protéines recombinantes), le certificat d'analyse du fournisseur n'est pas nécessaire. Lorsqu'ils sont disponibles, l'utilisation de médicaments autorisés doit être privilégiée.
- 7.16. Le risque de contamination des matières premières d'origine biologique tout au long de la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière à la sécurité virale et microbiologique et à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). La conformité à la dernière version de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire est requise.¹⁵ Lorsqu'il existe un risque potentiel de contamination par des mycoplasmes associé à une matière première, le fabricant du MTI doit filtrer la matière avant de l'utiliser (filtre 0,1 µm), à moins que le fournisseur de la matière première certifie que celle-ci a été contrôlée et ne contient pas de mycoplasmes.
- 7.17. Le risque de contamination lié à d'autres matières entrant en contact direct avec les équipements de fabrication ou le produit (tels que les milieux utilisés pour les tests de simulation du procédé et les lubrifiants susceptibles d'entrer en contact avec le produit) doit également être pris en compte.
- 7.18. Les matières premières conservées dans la zone de stockage doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes destinées aux matières premières critiques doivent comporter au moins les informations suivantes :

¹⁵ 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).

- (i) la désignation du produit et la référence interne (le cas échéant) ;
 - (ii) un numéro de lot attribué à la réception ;
 - (iii) les conditions de stockage ;
 - (iv) le statut de la matière première (par exemple, en quarantaine, en cours d'analyse, libéré, rejeté) ;
 - (v) une date limite d'utilisation ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.
- 7.19. En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, des codes-barres) est autorisée.
- 7.20. Seules doivent être utilisées les matières premières qui ont été libérées par la personne responsable du contrôle de la qualité.
- 7.21. Le fabricant de MTI doit prendre les mesures appropriées pour garantir la traçabilité des matières premières critiques afin de faciliter le rappel des produits, si nécessaire.

7.3. Matières premières de départ

- 7.22. Le don, l'obtention et le contrôle de cellules et tissus humains utilisés comme matières premières de départ doivent être conformes à la réglementation nationale transposant la directive 2004/23/CE. Pour le sang et les composants sanguins, la conformité à la réglementation nationale transposant la directive 2002/98/CE relative au don, à l'obtention et au contrôle doit être assurée. L'agrément, ou l'autorisation délivré au fournisseur de matières premières de départ tel que prévu par les dispositions précitées doit être vérifié.
- 7.23. Lorsque des cellules/tissus utilisés ne sont pas couverts par la directive 2004/23/CE ou, le cas échéant, la directive 2002/98/CE (par exemple, des lignées cellulaires/banques de cellules situées en dehors de l'UE, ou des cellules obtenues avant l'entrée en vigueur de ces directives), le fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) doit prendre les mesures appropriées pour garantir leur qualité, sécurité et traçabilité, conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 7.24. Le fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) doit définir des exigences de qualité applicables aux matières premières de départ (spécifications) qui doivent être définies avec le(s) fournisseur(s). Ces spécifications doivent couvrir les aspects relatifs à la production, aux tests et au contrôle, à la conservation ainsi que les autres aspects liés à la manipulation et la distribution le cas échéant. Selon les caractéristiques du produit, des tests supplémentaires peuvent être nécessaires par rapport à ceux prévus par les dispositions nationales transposant la directive 2004/23/CE (ou, le cas échéant, la directive 2002/98/CE). Les spécifications doivent être conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

- 7.25. Le fabricant de MTI doit vérifier la conformité des matières fournies aux spécifications approuvées. Le niveau de surveillance et les contrôles supplémentaires réalisés par le fabricant doivent être proportionnels aux risques posés par chacune des matières.
- 7.26. Il n'est pas nécessaire que le fabricant de MTI soumette les établissements de transfusion sanguine et de tissus autorisés et inspectés conformément à la directive 2002/98/CE ou à la directive 2004/23/CE à des audits supplémentaires concernant la conformité aux exigences prévues en matière de don, obtention et contrôle par les législations nationales des États membres dans lesquels se situent les établissements de transfusion sanguine ou de tissus. Il est cependant recommandé que les accords passés entre le fabricant de MTI et l'établissement de transfusion sanguine ou de tissus prévoient la possibilité pour le fabricant de réaliser un audit de cet établissement. En outre, si les spécifications définies prévoient des exigences qui impliquent que l'établissement de transfusion sanguine ou de tissus exerce d'autres activités que celles autorisées et inspectées par l'autorité compétente conformément à la directive 2002/98/CE ou à la directive 2004/23/CE (par exemple, des contrôles supplémentaires), une surveillance de ces exigences supplémentaires doit être assurée.
- 7.27. Outre les spécifications applicables aux matières premières de départ, l'accord entre le fabricant de MTI (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) et le fournisseur (y compris les établissements de transfusion sanguine et de tissus) doit prévoir des dispositions claires concernant le transfert d'informations concernant les matières premières de départ, et en particulier les résultats des tests réalisés par le fournisseur, les données de traçabilité et la transmission des informations sur la santé du donneur qui pourraient être connues après la distribution des matières premières de départ et avoir un impact sur la qualité ou la sécurité des MTI fabriqués à partir de celles-ci.
- 7.28. Le risque de contamination des matières premières de départ tout au long de la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière à la sécurité virale et microbiologique et à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). La conformité à la dernière version de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire est requise.
- 7.29. Seules doivent être utilisées les matières premières de départ dont la libération a été autorisée par la personne responsable du contrôle de la qualité.
- 7.30. Lorsque les résultats requis pour la libération des matières premières de départ nécessitent du temps (par exemple, pour le test de stérilité), il peut être permis d'utiliser les matières premières de départ avant que les résultats des contrôles ne soient disponibles. Le risque lié à l'utilisation d'une matière potentiellement défectueuse et l'impact potentiel de celle-ci sur d'autres lots doivent être clairement évalué et compris. Dans ce cas, le produit fini ne doit être libéré que si les résultats de ces contrôles sont satisfaisants, à moins que des mesures de réduction des risques appropriées soient prises (*voir* également chapitre 11.3.2).
- 7.31. Les matières premières de départ conservées dans la zone de stockage doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes doivent comporter au moins les informations suivantes :

- (i) la désignation du produit et la référence interne (le cas échéant) ;
 - (ii) un numéro de lot attribué à la réception ;
 - (iii) les conditions de stockage ;
 - (iv) le statut de la matière de départ (par exemple, en quarantaine, analyse en cours, libéré, rejeté) ;
 - (v) une date limite d'utilisation ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.
- 7.32. En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, des codes-barres) est autorisée.

Transformation des matières premières de départ

- 7.33. La qualité des MTI dépend de la qualité des matières premières de départ. Les cellules et tissus d'origine humaine doivent être conformes aux exigences prévues en matière de don, d'obtention et de contrôle par la directive 2004/23/CE ou, le cas échéant, par la directive 2002/98/CE. Leur transformation/fabrication doit se dérouler dans un environnement BPF.
- 7.34. Toutefois, si des étapes telles que le lavage ou la conservation sont nécessaires pour rendre disponibles les cellules/tissus, elles peuvent se dérouler au sein de l'établissement de transfusion sanguine ou de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L 1243-2 selon les exigences de la décision du Directeur général de l'ANSM définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.
- 7.35. De façon exceptionnelle, il peut être accepté que la fabrication d'un MTI débute à partir de cellules ou tissus ayant déjà subi des étapes initiales de transformation/fabrication en dehors d'un environnement BPF, s'il est impossible de les remplacer par des matières conformes aux BPF. L'utilisation de cellules ayant déjà été séparées/isolées et conservées en dehors d'un environnement BPF en vue de la fabrication d'un MTI doit rester exceptionnelle et elle n'est possible que si une analyse de risque est réalisée pour identifier les contrôles requis afin de garantir la qualité de la matière de départ. La responsabilité générale de la qualité, et de son impact sur le profil de sécurité et d'efficacité du produit, incombe au fabricant de MTI (et/ou, le cas échéant, au promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché), même si les activités ont été externalisées. La libération de ces cellules/tissus pour être utilisés dans le procédé de fabrication doit être autorisée par la personne responsable du contrôle de la qualité après que leur qualité et sécurité aient été vérifiées. En outre, les autorités compétentes doivent approuver la stratégie de contrôle dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 7.36. Dans le cas de l'utilisation de vecteurs ou plasmides nus comme matières premières de départ dans la fabrication de médicaments de thérapie génique, les principes des BPF

s'appliquent dès le système de banque utilisé pour la fabrication du vecteur, ou dès les plasmides utilisés pour le transfert des gènes.

Aspects complémentaires relatifs aux cellules et tissus xénogéniques :

- 7.37. L'utilisation de cellules/tissus xénogéniques dans la fabrication de MTI implique des risques complémentaires de transmission aux humains de pathogènes connus et inconnus, notamment le risque potentiel d'introduction de nouvelles maladies infectieuses. La sélection des animaux donneurs doit donc faire l'objet d'un contrôle rigoureux. Les animaux sources/donneurs doivent être en bonne santé, exempts d'agent pathogène spécifique (SPF) et élevés dans des conditions SPF, ce qui inclut la surveillance de leur santé. L'animal source/donneur doit avoir été élevé en captivité (installation barrière) spécialement prévue à cet effet. Il n'est pas acceptable d'utiliser dans la fabrication de MTI des cellules et tissus xénogéniques provenant d'animaux sauvages ou d'abattoirs. De même, des cellules et tissus des animaux fondateurs ne doivent pas être utilisés.
- 7.38. Des mesures appropriées doivent être prises pour identifier et prévenir les événements pouvant affecter la santé des animaux sources/donneurs, les installations ou le statut de SPF des animaux sources/donneurs. Outre le respect de la réglementation régissant les encéphalopathies spongiformes transmissibles, d'autres agents adventices dangereux concernant ces animaux (maladies zoonotiques, maladies d'origine animale) doivent être surveillés et enregistrés. Des conseils auprès de spécialistes doivent être obtenus afin de définir le programme de surveillance.
- 7.39. Les cas de maladies survenant dans le troupeau doivent faire l'objet d'investigations, notamment pour les animaux en contact les uns avec les autres, utilisés pour un usage continu (pour la fabrication, comme sources de matières premières de départ ou de matières premières, pour le contrôle de la qualité et le contrôle de sécurité). Les décisions prises doivent être documentées. Une procédure rétrospective doit être mise en place précisant le processus de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament d'origine biologique dans lesquels ont été utilisés ou incorporés les cellules/tissus issus de ces animaux est impacté. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau contrôle des échantillons de réserve provenant des collectes antérieures du même animal donneur (lorsque ceci est applicable) afin d'établir quel est le dernier don négatif.
- 7.40. La période d'interruption des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux sources/donneurs doit être documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du programme pour des périodes définies.

8. Lots de semences et système de banque de cellules

- 8.10. Il est recommandé que le système de lots de semences/banques de cellules mères (MCB) et de travail (WCB) soit utilisé pour les produits allogéniques qui ne nécessitent pas de compatibilité entre le donneur et le patient. Toutefois, la création de lots de semences/banques de cellules n'est pas obligatoire.
- 8.11. Si des lots de semences ou banques de cellules, incluant les banques de cellules mères et de travail, sont utilisés, ils doivent être établis dans des conditions appropriées, notamment conformes aux BPF telles qu'elles sont prévues dans ce guide. Cela inclut un environnement convenablement contrôlé afin de protéger le lot de semences et la banque de cellules ainsi que le personnel qui les manipule. Durant la création du lot de semences et de la banque de cellules, aucun autre matériel vivant ou infectieux (par exemple, virus, lignées cellulaires ou souches cellulaires) ne doit être manipulé simultanément dans la même zone.
- 8.12. Le nombre de générations (doublements, passages) doit être conforme aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 8.13. Pour les stades précédant la création de la banque de semence ou d'une banque de cellules, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit (par exemple, réactifs d'origine biologique), depuis leur approvisionnement initial et leur développement génétique, doit être disponible, si cela est applicable.
- 8.14. Toutefois, il est reconnu que les informations disponibles sur les lots de semences et les banques de cellules établies par le passé (c'est-à-dire avant l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007) peuvent ne pas être complètes. L'utilisation de matières premières de départ issues de tels lots de semences/banques de cellules ne peut être acceptée que dans des cas exceptionnels et à condition qu'elle s'accompagne d'une caractérisation étendue afin de compenser les informations manquantes. En outre, les autorités compétentes doivent approuver la stratégie dans le cadre de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 8.15. Le contrôle de sécurité et la caractérisation de la banque de cellules sont importants pour la reproductibilité des lots et pour éviter une contamination par des agents pathogènes adventices. Les lots de semences et banques de cellules doivent être conservés et utilisés de façon à réduire au maximum les risques de contamination (par exemple, stockés dans la phase vapeur de l'azote liquide dans des conteneurs scellés) et d'altération. Les mesures de contrôles pour le stockage de différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le même équipement doivent empêcher le mélange et de prendre en considération la nature infectieuse des matières afin de prévenir toute contamination croisée.
- 8.16. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et maintenus à une température appropriée. Un inventaire des stocks doit être conservé. La température de stockage doit être surveillée en continu et les valeurs enregistrées. En fonction de la criticité, des systèmes d'alarme doivent être envisagés. Lorsque de l'azote liquide est

utilisé, son niveau doit être surveillé. Toute déviation par rapport aux limites définies, ainsi que les actions correctives et préventives mises en place doivent être enregistrés.

- 8.17. Suite à la création des banques de cellules mères et de banques de cellules de travail, de lot de semence virale primaire et des lots de semence de travail, des procédures de quarantaine et de libération doivent être suivies. La preuve de la stabilité et de la capacité de récupération des semences et des banques doit être documentée et les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances. Dans le cas des MTI expérimentaux, une approche progressive est possible. Ainsi, les données de stabilité préliminaires (par exemple, depuis les premières phases du développement ou depuis les modèles cellulaires adéquats) doivent être disponibles avant que le produit ne soit utilisé dans un essai clinique, et les données de stabilité doivent être élaborées concomitamment à l'avancée de l'essai clinique.
- 8.18. Les conteneurs retirés de l'unité de cryoconservation ne peuvent y être réintroduits que s'il puisse être documenté que les conditions adéquates ont été maintenues.
- 8.19. L'accès aux banques de cellules doit se limiter au personnel autorisé.

Stock de cellules

- 8.20. Les produits à base de cellules sont souvent obtenus à partir d'un stock de cellules issu d'un nombre limité de passages. Contrairement au système des banques de cellules mères et de travail, le nombre de cycles de production à partir d'un stock de cellules est limité par le nombre d'aliquotes obtenues après expansion et ne couvre pas la durée de vie totale du produit. Les modifications du stock de cellules (y compris l'introduction de cellules de nouveaux donneurs) doivent être prévues dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et les conditions qui y sont fixées doivent être respectées.
- 8.21. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks ainsi fractionnés à différents emplacements de façon à réduire au maximum les risques de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents.
- 8.22. Lorsque des stocks de cellules sont utilisés, la manipulation, le stockage et la libération des cellules doivent s'effectuer conformément aux principes définis ci-dessus pour les banques de cellules.

Stocks/banques de cellules et stocks de semences virales établies en dehors des conditions de BPF avant l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007

- 8.23. La création de nouveaux stocks/banques de cellules et stocks de semences virales doit se conformer aux BPF. De façon exceptionnelle et sur justification, il pourrait être accepté d'utiliser des stocks/banques de cellules et des stocks de semences virales générées avant l'entrée en vigueur du règlement 1394/2007 sans se conformer pleinement aux BPF. Dans ce cas, une analyse des risques doit être réalisée pour identifier les exigences de contrôle nécessaires afin de garantir la qualité de la matière de départ. Dans tous les cas, la responsabilité générale de la qualité, et de son potentiel impact sur le profil de sécurité et

d'efficacité du produit, incombe au fabricant des MTI et/ou, le cas échéant, au promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

9. Production

9.1. Principes généraux

- 9.10. Les opérations de production, y compris le remplissage, le conditionnement et, le cas échéant, la cryoconservation, doivent suivre des procédures clairement définies visant à garantir la qualité du produit et la reproductibilité (en fonction du stade de développement du produit), et à respecter les exigences établies dans les autorisations de fabrication et de mise sur le marché/d'essai clinique correspondantes.
- 9.11. Dans le cas des MTI expérimentaux, la connaissance et la compréhension du produit peuvent être incomplètes, notamment durant les premières phases des essais cliniques (phases I et I/II). Il est donc reconnu que le procédé de fabrication (dont les contrôles de la qualité) peut nécessiter des adaptations avec une connaissance plus approfondie du procédé. Au cours des premières phases du développement, il est essentiel de contrôler et documenter scrupuleusement le procédé de fabrication. Ce dernier ainsi que les contrôles de la qualité deviennent de plus en plus précis à mesure que le développement avance.
- 9.12. Les procédés de fabrication et les stratégies de contrôle doivent être révisés régulièrement et améliorés si nécessaire. Bien que cela s'applique tout particulièrement durant les premières phases des essais cliniques, il est également important de tenir compte des étapes nécessaires permettant de réduire la variabilité du procédé et de renforcer la reproductibilité aux différents stades du cycle.
- 9.13. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'un nouveau procédé de fabrication, il convient de démontrer l'applicabilité de la méthode. Les effets des modifications apportées durant la production sur la qualité du produit fini et sur la reproductibilité de la production (en fonction du stade de développement du produit) doivent être pris en compte avant leur mise en œuvre. Toute modification de formule ou de méthode de fabrication doit être traitée conformément aux principes définis dans le chapitre 6.2.
- 9.14. Il convient d'éviter toute déviation par rapport aux instructions ou aux procédures dans la mesure du possible. En cas de déviation, celle-ci doit être approuvée par écrit par le responsable désigné (après avoir évalué son impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité), avec la personne qualifiée le cas échéant. Les déviations doivent être analysées dans le but d'en identifier la cause principale et de mettre en œuvre des mesures correctives et préventives, le cas échéant.

9.2. Manutention des matières et des produits entrants

- 9.15. Toutes les manutentions de produits (comme lors de la réception et de la mise en quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage et du conditionnement) doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites, et si nécessaire, enregistrées. La stratégie de contrôle doit être adaptée aux risques.
- 9.16. La conformité du bon de livraison doit être contrôlée à chaque livraison. Les exigences spécifiques concernant les matières premières et les matières premières de départ sont décrites dans le chapitre 7. Pour les autres produits, il est acceptable de se fier à la

documentation fournie par des tierces parties (par exemple, le fournisseur) si tous les risques sont dûment connus et que des mesures appropriées sont mises en œuvre pour éliminer ces risques ou les limiter à un niveau acceptable (qualification des fournisseurs par exemple). Un contrôle d'identité et/ou un essai d'identification doivent être réalisés quand cela est nécessaire.

- 9.17. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- 9.18. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être libérés par la personne responsable du contrôle de la qualité avant de pouvoir être utilisés en production, après vérification de leur conformité aux spécifications applicables.
- 9.19. Toutes les matières et produits doivent être stockés dans des conditions appropriées afin de garantir leur qualité et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks. Il convient de veiller tout particulièrement à prendre des mesures appropriées visant à éviter tout mélange de produits autologues et autres produits spécifiques (à savoir, des produits destinés à des patients spécifiques).
- 9.20. À tout moment au cours de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, les équipements majeurs et, le cas échéant, les locaux utilisés doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire, et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.
- 9.21. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel ou les locaux doivent être claires et sans ambiguïté. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple, en quarantaine, accepté, refusé, propre). La compatibilité des étiquettes avec les conditions de stockage ou de fabrication (par exemple, conservation à ultra-basse température, bain-marie) doit être vérifiée.
- 9.22. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire. Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité des produits doivent être détectés, enregistrés et signalés à la personne responsable du contrôle de la qualité.

9.3. Utilités

9.3.1. Eau

- 9.23. L'eau utilisée pour la fabrication des MTI doit être de qualité appropriée et des contrôles réguliers doivent être effectués pour vérifier l'absence de contamination (chimique et biologique et, si nécessaire, recherche d'endotoxines).
- 9.24. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être entretenues afin d'éviter tout risque de prolifération microbienne. Dans le cas d'une production sur site, l'eau pour préparations injectables, doit être produite de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

- 9.25. Les canalisations de l'eau pour préparations injectables et celles de l'eau purifiée et, le cas échéant, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites qui précisent des seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre. Après désinfection du circuit d'eau par produits chimiques, une procédure de rinçage validée doit être appliquée pour garantir l'élimination des agents de désinfection.
- 9.26. L'utilisation d'eau pré-conditionnée destinée aux préparations injectables conforme aux dispositions de la Pharmacopée européenne¹⁶ rend inutile l'application des dispositions du paragraphe précédent visant à démontrer la qualité adéquate de l'eau destinée aux préparations injectables.

9.3.2. Gaz médicaux

- 9.27. Les gaz utilisés pour la fabrication des MTI doivent être de qualité appropriée.
- 9.28. Le cas échéant, les gaz entrant en contact direct avec le produit durant sa fabrication doivent être conformes aux dispositions de la Pharmacopée européenne. L'utilisation de gaz de qualité technique doit être étayée par une analyse des risques et leur qualité doit être décrite dans le dossier de l'autorisation d'essai clinique/de mise sur le marché.
- 9.29. Les gaz introduits dans la zone de travail aseptique ou entrant en contact avec le produit doivent être passés à travers des filtres stérilisants. L'intégrité des filtres destinés aux gaz critiques doit être confirmée à intervalles appropriés qui doivent se justifier par un raisonnement scientifique. Pour les lots destinés à plusieurs patients, il est généralement prévu que les filtres destinés aux gaz critiques soient testés avant la libération du lot. L'azote liquide utilisé pour conserver les cellules dans des conteneurs fermés n'a pas besoin d'être filtré.

9.3.3. Vapeur propre

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

9.4. Prévention de la contamination croisée lors de la production

- 9.31. Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toutes matières premières, produits, résidus de fabrication antérieure ou documents devenus inutiles doivent être éliminés. Il convient d'éviter le mélange de matières ; des précautions particulières doivent être prises pour éviter de mélanger des produits à usage autologue ou d'autres matières spécifiques.
- 9.32. À chaque étape de la production, les produits et équipements doivent être protégés des contaminations microbiennes ou autres (par exemple, des pyrogènes/endotoxines ainsi que des particules (verre et autres particules visibles et non visibles)). Des mesures appropriées doivent être mises en œuvre pour protéger la préparation des solutions, des tampons et de tout autre ajout du risque de contamination (ou pour la limiter au-dessous

¹⁶ Monographie Ph. Eur. 0169

du niveau de biocharge accepté et prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique).

- 9.33. Les risques de contamination croisée doivent être évalués au regard des caractéristiques du produit (par exemple, les caractéristiques biologiques des matières premières de départ, la possibilité de résister aux techniques de purification) et au procédé de fabrication (par exemple, l'utilisation de procédés permettant à des contaminants microbiens extérieurs de se développer). S'il est impossible de stériliser le produit fini, il convient de veiller tout particulièrement aux étapes de fabrication qui comportent une exposition à l'environnement (par exemple, le remplissage).
- 9.34. Durant toutes les étapes de fabrication pouvant conduire à la formation non souhaitée d'aérosols (par exemple, la centrifugation, le travail sous vide, l'homogénéisation, la sonication) des mesures d'atténuation appropriées doivent être prises pour éviter une contamination croisée. Des précautions particulières doivent être prises lors du travail avec des matières infectieuses.
- 9.35. Il convient de prendre des mesures adaptées aux risques identifiés pour éviter une contamination croisée. Les mesures pouvant être envisagées afin d'éviter une contamination croisée incluent notamment :
- (i) Des locaux séparés.
 - (ii) L'utilisation de toute l'installation de fabrication ou d'une zone de production dédiée par campagne de production (séparées dans le temps), suivie d'un processus de nettoyage dont l'efficacité a été démontrée.
 - (iii) L'utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert des matières/du produit entre équipements.
 - (iv) L'utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée.
 - (v) L'utilisation de technologies à usage unique.
 - (vi) Des procédures de nettoyage adéquates. La procédure de nettoyage (technique, nombre d'étapes de décontamination, etc.) doit être adaptée aux caractéristiques particulières du produit et au procédé de fabrication. Une évaluation des risques doit permettre de déterminer les procédures de nettoyage/décontamination nécessaires ainsi que leur fréquence. Un nettoyage/une décontamination approprié doit être réalisé au moins entre chaque lot. Les procédures de nettoyage/décontamination doivent être validées, comme expliqué dans le chapitre 10.2.
 - (vii) D'autres mesures techniques adéquates, telles que l'utilisation dédiée de certaines parties de l'équipement (par exemple, les filtres) à un type donné de produit présentant un profil de risque spécifique.
 - (viii) D'autres mesures d'organisation adaptées, telles que le port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant

un risque élevé de contamination, l'adoption de mesures spécifiques relatives à la gestion des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés, ou en imposant des restrictions de mouvement du personnel.

- 9.36. La stratégie de contrôle porte sur plusieurs aspects et doit traiter tous les risques potentiels, y compris les mesures prises au niveau des installations, des équipements et du personnel, des contrôles sur les matières premières de départ et matières premières, la mise en œuvre de procédures efficaces de stérilisation et décontamination, et des systèmes de surveillance adaptés. La totalité des mesures appliquées doivent garantir l'absence de contamination des produits fabriqués sur le site de fabrication. L'absence de contamination des produits fabriqués ne doit pas uniquement reposer sur un processus final ou sur les contrôles qualité réalisés sur le produit fini.
- 9.37. L'efficacité des mesures mises en œuvre doit être vérifiée régulièrement conformément aux procédures établies. Cette évaluation doit donner lieu à des actions correctives et préventives qui seront mises en œuvre, le cas échéant.
- 9.38. Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, doivent être traitées rapidement et en toute sécurité. Il faut disposer de mesures de décontamination validées en tenant compte de l'organisme utilisé pour la production, et des risques liés aux matériels biologiques concernés.

9.5. Fabrication aseptique

9.5.1. Principes généraux

- 9.39. La plupart des MTI ne peuvent pas être stérilisés en phase terminale. Dans ce cas, le procédé de fabrication doit être réalisé dans des conditions aseptiques (c'est-à-dire dans des conditions qui évitent toute contamination microbienne). En particulier, cela exige, pour toute activité de fabrication pouvant exposer le produit à un risque de contamination, de prendre les mesures suivantes :
- 9.40. (a) La fabrication doit se dérouler dans des zones d'atmosphère contrôlée présentant un niveau de propreté approprié. Notamment :
- 9.41. Production en système clos, dans un isolateur, ou dans des isolateurs à pression positive : dans un local de classe D à minima.
- 9.42. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, le mode de désinfection de l'isolateur, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.
- 9.43. Une surveillance en routine doit être effectuée et comprendre des essais fréquents de fuite sur l'isolateur et sur le système de gant/manchette. Toutes les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes sources potentielles de contamination ainsi, des mesures de contrôle appropriées doivent être mises en place.

- 9.44. Lorsque des matériels sont ajoutés/retirés du système clos sans utiliser de raccord aseptique (par exemple, l'utilisation de connecteurs stériles, ou filtres), le système ne peut plus être considéré comme clos.
- 9.45. Dans des circonstances exceptionnelles et à condition que cela soit dûment justifié (par exemple, si la fabrication des MTI se déroule en salle d'opération et qu'il est impossible de déplacer la production vers une zone d'atmosphère contrôlée extérieure du fait du délai très court entre le don et l'administration du produit, et que le patient se trouve aussi dans la salle d'opération en attendant l'administration du MTI), des systèmes clos peuvent être mis en place dans un environnement contrôlé mais non classé. Les conditions environnementales dans la salle d'opération où se déroule la fabrication doivent être adaptées et suffisantes pour garantir la qualité et la sécurité du produit. Il convient d'insister sur le fait que de telles conditions ne sont acceptables que dans des cas exceptionnels et que le produit ne doit être exposé à aucun moment à l'environnement (par exemple, données justificatives des contrôles d'étanchéité et de vérification de la pression de l'équipement). En outre, il convient de démontrer que le bénéfice clinique prévu pour le patient compense les risques liés à l'absence de classification de l'environnement du local.
- 9.46. Production dans un système ouvert : En règle générale, lorsqu'un produit est exposé à l'environnement (par exemple, sous un flux laminaire), une zone de classe A dans un environnement de classe B est nécessaire pour assurer une préparation et un remplissage aseptiques.
- 9.47. Les principes suivants s'appliquent :
- La préparation des solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante durant le procédé doit être effectuée dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe C.
 - Pour le procédé de fabrication des vecteurs viraux, les aspects suivants s'appliquent :
 - La phase d'expansion précédant la filtration stérilisante peut être effectuée dans une zone de classe A dans un local de classe C.
 - La filtration stérilisante et le remplissage doivent être réalisés dans une zone de classe A dans un local de classe B, sauf en cas d'utilisation d'un système clos équipé de raccords stériles.
- 9.48. Concernant les MTI expérimentaux utilisés dans les toutes premières phases/ou lors des essais de preuve de concept, des approches alternatives sont possibles dans les conditions exposées dans le chapitre 2.3.4.
- 9.49. L'utilisation de technologies telles que, par exemple, la transformation à l'intérieur de kits stériles à usage unique, l'incubation dans des flacons, poches ou cuves de

fermentation fermés¹⁷ dans un environnement de classe C peut être acceptable si les mesures de contrôle adéquates sont prises pour éviter le risque de contamination croisée (par exemple, le contrôle approprié des matériels, les flux de personnel et la propreté). Il convient d'être particulièrement vigilant si les matériels sont par la suite déplacés vers une zone d'atmosphère contrôlée de classe supérieure.

- 9.50. (b) Les matériels, équipements et autres articles introduits dans une zone d'atmosphère contrôlée ne doivent pas être source de contamination. Il convient d'utiliser des stérilisateurs à double portes, scellés dans un mur ou suivant une procédure garantissant l'absence de contamination (par exemple, des sas H₂O₂).
- 9.51. La stérilisation des articles et matières dans un autre lieu est acceptable à condition que le procédé de stérilisation soit validé, que ces articles et matières comportent des emballages multiples (si possible, en nombre égal, ou supérieur, au nombre d'étapes d'entrée dans la zone d'atmosphère contrôlée), et qu'ils soient introduits par un sas ventilé avec des précautions de décontamination des surfaces appropriées. Il est recommandé de stériliser les milieux de culture *in situ*, sauf s'ils sont prêts à l'emploi (c'est-à-dire, déjà stérilisés par le fournisseur).
- 9.52. Lorsqu'il est impossible de stériliser des objets, matériels ou équipements, un procédé rigoureusement contrôlé doit être mis en œuvre pour réduire au maximum les risques (par exemple, un traitement des biopsies avec des antibiotiques, la filtration stérilisante de matières premières, la désinfection appropriée des matériels). L'efficacité du procédé doit être vérifiée à intervalles appropriés.
- 9.53. (c) L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et aux autres cuves ainsi que l'échantillonnage doivent être réalisés dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'empêcher toute contamination. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout de matières ou de l'échantillonnage. Des filtres de stérilisation en ligne doivent être utilisés quand cela est possible pour l'ajout en routine de gaz, de milieux, d'acides ou d'agent alcalins, d'agents antimousses, etc.
- 9.54. Les conditions de prélèvement des échantillons, d'ajout et de transfert impliquant des vecteurs capables de réplication ou matériels issus de donneurs infectés doivent se dérouler de manière à empêcher toute libération de matériel viral/infecté.

9.5.2. Validation du procédé aseptique

- 9.55. La validation du procédé aseptique doit inclure un test de simulation du procédé. Le test de simulation du procédé aseptique consiste en la réalisation du procédé de fabrication en utilisant un milieu de croissance microbiologique et/ou un placebo (par exemple, des milieux de cultures cellulaires favorisant le développement des bactéries) pour vérifier que les procédures de fabrication permettent d'empêcher une contamination durant la production. Les résultats et les conclusions doivent être enregistrés. Le test de simulation du procédé doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique

¹⁷ 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.

habituels et doit être réalisé dans les mêmes locaux que ceux dans lesquels se déroule la production. La simulation du procédé doit porter sur l'ensemble des opérations réalisées par les opérateurs impliquant les étapes ouvertes du procédé. Elle doit également prendre en compte les diverses interventions pendant les productions normales et les situations considérées comme les cas les plus défavorables (par exemple, le travail de nuit).

- 9.56. Un modèle simulé approprié (par exemple, l'utilisation d'outils alternatifs au kit de fabrication « maquettes ») peut être acceptable s'il est dûment justifié.
- 9.57. Des approches alternatives peuvent également être mises en place pour les étapes qui nécessitent plus de temps. La simulation sur des durées plus courtes pour certaines activités (par exemple, la centrifugation, l'incubation) doit être justifiée au regard des risques. Dans certains cas, il peut également être acceptable de diviser le procédé en étapes critiques, qui sont simulées séparément sous réserve d'évaluer également les transitions entre chacune de ces étapes. En cas de fabrication d'un MTI avec un système clos, la simulation du procédé doit se concentrer sur les étapes concernant les connexions à ce système clos.
- 9.58. En cas de fabrication de plusieurs types de MTI, une approche selon une méthode matricielle et/ou par des extrêmes pourrait être envisagée. Par la méthode des extrêmes, seuls les échantillons situés aux extrêmes des facteurs établis lors de la conception seront soumis à une simulation complète du procédé. Cette approche peut être acceptée si la manipulation des différents produits est la même (mêmes équipements et étapes de fabrication). Par la méthode matricielle, il est possible de combiner les tests de simulation du procédé pour différents MTI qui ont des étapes communes de fabrication, à condition que la méthode matricielle couvre le cas le plus défavorable. L'utilisation simultanée des méthodes matricielles et des extrêmes doit être dûment justifiée.
- 9.59. Les contenants remplis doivent être retournés pour garantir que les milieux/placebo entrent en contact avec toute la surface du contenant/du système de fermeture, puis ils doivent être incubés. Le choix de la durée et de la température d'incubation doit être justifié et adapté au procédé simulé ainsi qu'aux milieux/placebo sélectionnés.
- 9.60. Toute contamination d'unités remplies doit être identifiée. Les résultats doivent être évalués, notamment en ce qui concerne la qualité générale du produit et l'adéquation du procédé de production. L'objectif vise une absence de croissance. Toute croissance détectée doit conduire à une enquête. Si la croissance détectée indique une éventuelle défaillance, l'impact potentiel sur les lots fabriqués depuis le dernier test de simulation aseptique du procédé conforme doit être évalué et les actions correctives et préventives appropriées doivent être mises en œuvre.
- 9.61. Les tests de simulation aseptique du procédé doivent être réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chaque procédé de production.
- 9.62. Les tests de simulation aseptique du procédé (un essai) doivent être répétés à intervalles réguliers pour fournir en permanence l'assurance de la capacité du procédé et du personnel à garantir une fabrication aseptique. La fréquence doit être déterminée en fonction d'une évaluation des risques, mais elle ne doit généralement pas être inférieure à une fois tous les six mois (pour chaque procédé de production).

- 9.63. Toutefois, dans le cas d'une production non fréquente (c'est-à-dire, si l'intervalle entre la production de deux lots est supérieur à six mois), il est acceptable de réaliser un test de simulation aseptique de procédé juste avant la fabrication du lot suivant, à condition que les résultats de ce test soient disponibles avant le début de la production. Cependant, dans le cas de longues périodes d'inactivité (c'est-à-dire, plus d'un an), la validation précédant le redémarrage de la production doit porter sur trois essais.
- 9.64. Concernant la fréquence du test de simulation aseptique, le fabricant doit également tenir compte de l'intérêt de réaliser ce test dans le cadre de la formation des opérateurs et de leur capacité à travailler dans un environnement aseptique (*voir* chapitre 3.2).
- 9.65. Un test de simulation aseptique du procédé doit également être réalisé en cas de modification importante du procédé (par exemple, la modification du système de traitement d'air, d'équipements, *etc.*). Dans ce cas, trois essais sont requis.

9.5.3. Stérilisation

- 9.66. Les procédés de stérilisation utilisés doivent être adaptés aux caractéristiques spécifiques du produit. En particulier, lorsqu'il convient de stériliser les matières premières de départ (par exemple, les matrices chimiques) et les matières premières et excipients, il convient de s'assurer que le processus de stérilisation utilisé (par exemple, chaleur, irradiation, filtration ou inactivation chimique) est efficace en termes d'élimination des contaminants tout en préservant l'activité des matières premières de départ/matières premières et des excipients.
- 9.67. Le ou les procédés de stérilisation utilisés doivent être validés. Il convient d'être particulièrement vigilant lorsque la méthode de stérilisation choisie n'est pas conforme aux dispositions de la Pharmacopée européenne. Des directives complémentaires sur les méthodes de stérilisation sont fournies dans les lignes directrices 1 du guide des bonnes pratiques de fabrication.
- 9.68. Les solutions et liquides ne pouvant pas être stérilisés dans le contenant final doivent être filtrés sur un filtre stérile à pore de diamètre nominal de 0,22 micromètre (ou moins), ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, puis recueillis dans un récipient préalablement stérilisé.
- 9.69. Le filtre ne doit pas avoir d'effet négatif sur le produit (par exemple, en éliminant des composants ou en y libérant des substances). L'intégrité des filtres stérilisants doit être contrôlée avant usage, s'il existe un risque que le filtre puisse avoir été endommagé par un traitement, et doit également être confirmée par des tests sur ligne immédiatement après usage à l'aide d'une méthode appropriée (par exemple, test de point de bulle, de diffusion, pénétration d'eau ou test de maintien de pression). S'il est impossible de tester l'intégrité du filtre (par exemple, en cas de lots trop petits), une approche alternative peut être adoptée, basée sur une évaluation des risques. Un même filtre ne doit pas être utilisé pour différents lots. En outre, un même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail, sans que cette pratique n'ait été validée.

9.6. Autres principes de fonctionnement

- 9.70. Les paramètres critiques (tels qu'ils sont identifiés dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) doivent faire l'objet d'une surveillance à intervalles appropriés. Lorsque cela est techniquement possible, une surveillance continue des paramètres essentiels du procédé est prévue (par exemple, dans les bioréacteurs). Toute déviation doit être enregistrée et analysée, et les mesures prises doivent être documentées.
- 9.71. Les contrôles environnementaux nécessaires (voir chapitre 4.3.3) doivent être réalisés et enregistrés.
- 9.72. Lorsqu'un équipement de chromatographie est utilisé, une stratégie adéquate de contrôle des matrices, des modules et des équipements associés (adaptée aux risques) doit être appliquée lorsqu'il est utilisé durant les fabrications par campagne ou dans des environnements multiproduits. La réutilisation de la même matrice à différentes étapes de fabrication est déconseillée. Toute réutilisation doit être justifiée par des données de validation appropriées. Les critères d'acceptation, conditions de fonctionnement, méthodes de régénération, les durées de vie et les méthodes de décontamination ou de stérilisation des colonnes de chromatographie doivent être définis.
- 9.73. En cas d'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication de MTI, les lignes directrices 12 du guide des bonnes pratiques de fabrication doivent être consultées pour obtenir plus de précisions.

9.7. Conditionnement

- 9.74. Il convient de garantir la conformité des articles de conditionnement primaire au regard des caractéristiques du produit et des conditions de stockage (par exemple, pour les produits qui doivent être conservés à basse température). Il convient de se conformer aux spécifications prévues dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique.
- 9.75. Le niveau de la documentation démontrant l'adéquation des articles de conditionnement primaire doit être adapté à la phase de développement. Pour la production des MTI autorisés, la sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire doivent être documentés.
- 9.76. Les MTI doivent être conditionnés correctement de sorte que soit préservée la qualité du produit durant son stockage, sa manipulation et son expédition. Il convient de veiller tout particulièrement à la fermeture des contenants pour garantir l'intégrité et la qualité du produit. Concernant les MTI autorisés, les procédures de fermeture doivent être validées et leur efficacité doit être vérifiée à intervalles appropriés. La validation avec du matériel de substitution est acceptable en cas de rareté du produit.
- 9.77. Le fonctionnement correct de tout lecteur de codes électroniques, compteur d'étiquettes ou autres dispositifs similaires doit être contrôlé. Les étiquettes doivent être adaptées aux conditions de transport et de stockage (par exemple, à basse température).

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

Autres exigences pour les MTI expérimentaux

- 9.79. Le conditionnement et l'étiquetage des MTI expérimentaux sont vraisemblablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs, lesquelles sont également plus difficiles à détecter, que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Il convient donc de prendre des précautions particulières.
- 9.80. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de contamination croisée doit être minimisé par l'utilisation de procédures appropriées et/ou d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.
- 9.81. L'étiquetage des MTI expérimentaux doit être conforme aux exigences du règlement (UE) n° 536/2014. S'il s'avère nécessaire de modifier la date de péremption, une étiquette supplémentaire est apposée sur le MTI expérimental, laquelle doit indiquer la nouvelle date de péremption et rappeler le numéro de lot. L'étiquette peut recouvrir l'ancienne date de péremption, mais pas le numéro de lot initial, pour des raisons de contrôle de la qualité.
- 9.82. Le reconditionnement et le réétiquetage doivent être effectués par du personnel dûment formé conformément aux procédures et doivent être vérifiés par une deuxième personne.
- 9.83. Lorsque les produits sont en insu, le système de mise en insu doit être décrit dans le dossier des spécifications du produit (*voir* chapitre 6.2). Lorsque la responsabilité de générer les codes de randomisation a été déléguée au fabricant, ce dernier doit rendre disponibles les informations permettant de lever l'insu à la disposition du personnel responsable concerné sur le site de l'investigateur avant que les médicaments expérimentaux ne soient distribués. Des mesures doivent être prises afin de prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.

9.8. Produits finis

- 9.84. De façon générale, les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération dans les conditions établies par le fabricant conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique. Il est cependant reconnu qu'en raison de leur courte durée de conservation, certains MTI ne peuvent pas toujours être mis physiquement ou administrativement en quarantaine. La libération des produits avant la réalisation de tous les contrôles de la qualité est traitée dans le chapitre 11.3.2.
- 9.85. Les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées.

- 9.86. Tout défaut détecté doit être enregistré et donner lieu à une enquête. Les exigences établies au chapitre 14.1 s'appliquent également dans le cas de défauts détectés à ce stade.
- 9.87. Les produits finis doivent être conservés dans des conditions permettant de préserver la qualité du produit et d'éviter les mélanges entre différents produits. Il convient de veiller tout particulièrement à prendre des mesures appropriées visant à éviter tout mélange de produits autologues et autres produits spécifiques (à savoir, des produits destinés à des patients spécifiques).

9.9. Produits refusés, récupérés et retournés

- 9.88. Les produits refusés doivent en porter clairement l'identification et être stockés séparément dans une zone d'accès réservée (verrouillée par exemple). Les matières premières de départ et les matières premières doivent soit être retournées aux fournisseurs soit retirées de l'environnement de production. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée et enregistrée par le personnel autorisé.
- 9.89. Le retraitement des produits refusés doit être exceptionnel. Pour les MTI autorisés, le retraitement n'est permis que si l'autorisation de mise sur le marché le prévoit. Dans le cas des MTI expérimentaux, les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un retraitement a exceptionnellement lieu.
- 9.90. En outre, l'utilisation de matières retraitées n'est possible que si cela n'affecte pas la qualité du produit fini et que les spécifications sont respectées. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini ayant été retraité, ou dans lequel un produit retraité a été incorporé, doit être prise en considération par la personne responsable du contrôle de la qualité. Les enregistrements des opérations de retraitement doivent être conservés. Le produit doit obtenir la certification de la Personne Qualifiée avant sa libération.
- 9.91. Les produits ayant fait l'objet d'un retour, qui ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant, doivent être identifiés comme tels et séparés de façon à ne plus être disponibles pour un usage clinique, à moins que leur qualité soit sans aucun doute jugée satisfaisante à la suite d'une évaluation critique réalisée par la personne responsable du contrôle de la qualité.

10. Qualification et validation

10.1. Qualification des locaux et des équipements

10.1.1. Principes généraux

- 10.10. Les locaux et les équipements utilisés pour la fabrication des MTI doivent être qualifiés. Lors de la qualification des locaux et des équipements, il est établi que ceux-ci sont adaptés aux opérations prévues.
- 10.11. Les décisions concernant l'étendue et la portée de la qualification doivent être fondées sur une évaluation des risques, qui doit être documentée. La stratégie de qualification des locaux et des équipements doit tenir compte des éléments suivants :
- 10.12. (a) Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être qualifiées conformément à la norme ISO 14644-1, et requalifiées à intervalles appropriés selon la norme ISO 14644-2. En particulier, le test de classification (conformément à la norme ISO 14644-1) est prévu annuellement, mais cette fréquence peut être adaptée en fonction de l'évaluation des risques, de l'étendue du système de surveillance et de données systématiquement conformes aux limites ou seuils d'acceptation définis dans le plan de surveillance.
- 10.13. (b) Si des systèmes informatisés sont utilisés, l'étendue de leur validation doit être basée sur une évaluation de l'impact sur la qualité du produit.¹⁸ Pour les systèmes informatisés assistant les procédés critiques, des dispositions doivent être prises pour garantir la continuité des opérations en cas de panne du système (par exemple, un système manuel ou de substitution).
- 10.14. (c) Concernant les MTI expérimentaux, à minima le système de traitement d'air (conformément aux normes ISO 14644-1 et ISO 14644-2) et les locaux sont qualifiés et adaptés pour permettre de contrôler de façon adéquate le risque de contamination par des particules viables et non viables. Tout autre aspect relatif aux locaux et critique au regard des risques spécifiques liés au procédé de fabrication visé doit être qualifié (par exemple, les mesures de confinement en cas d'utilisation de vecteurs viraux réplicatifs). Les équipements critiques doivent également être qualifiés.
- 10.15. Avant de débiter la fabrication d'un nouveau type de MTI dans des locaux déjà qualifiés, le fabricant doit évaluer la nécessité d'une nouvelle qualification au regard des risques et caractéristiques spécifiques du nouveau procédé de fabrication/nouveau produit. Par exemple, si les locaux ont été qualifiés pour un procédé ouvert et qu'un système clos y est introduit, il peut être supposé que la qualification (existante) des locaux couvre le scénario le plus défavorable, et donc qu'une nouvelle qualification n'est pas nécessaire. À l'inverse, si des locaux ont été qualifiés pour un procédé de fabrication simple et qu'un procédé plus complexe est introduit et est susceptible par exemple de nécessiter un niveau de confinement supplémentaire, ils doivent être qualifiés à nouveau. De même, si

¹⁸ 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.

l'organisation des locaux est modifiée de façon importante, la nécessité d'une requalification doit être évaluée.

- 10.16. Les installations et les équipements doivent être réévalués à intervalles appropriés pour confirmer qu'ils sont toujours adaptés aux opérations prévues.

10.1.2. Étapes du processus de qualification

Définition du cahier des charges de l'utilisateur :

- 10.17. Le fabricant ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit définir les spécifications pour les locaux et les équipements. Le cahier des charges de l'utilisateur doit garantir la prise en compte des attributs critiques essentiels à la qualité des produits ainsi que des risques identifiés en lien avec les procédés de fabrication (par exemple, mesures visant à empêcher une contamination croisée dans une installation multiproduits). L'adéquation des matériaux des parties d'équipement entrant en contact avec le produit doit également être prise en compte dans le cahier des charges de l'utilisateur.

Qualification de conception (QC) :

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

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

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

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

- (i) les composants, équipements, canalisations et autres installations ont été installés conformément aux spécifications,
- (ii) des instructions sont prévues pour le fonctionnement et la maintenance (le cas échéant), et
- (iii) les instruments sont correctement étalonnés et, le cas échéant, les alarmes associées sont opérationnelles.

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

- 10.22. (c) *Qualification de performance (QP)* : l'adéquation des locaux et des équipements à fonctionner de façon constante, conformément aux exigences du procédé de fabrication visé (en tenant compte des conditions les plus défavorables « worst case ») doit être testé. Un test utilisant des substituts ou un produit de simulation est acceptable.

- 10.23. Tout écart identifié doit être traité avant de passer à l'étape de qualification suivante. Il est toutefois reconnu, dans certains cas, qu'il peut être approprié d'effectuer en même temps la QI, la QO et la QP. Il peut également être acceptable de valider le procédé en même temps que la QP.
- 10.24. Lorsque le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité de l'équipement, la revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués chez le fournisseur (par exemple lors des tests d'acceptation en usine), sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO.
- 10.25. De même, lors de la qualification de plusieurs pièces d'équipement identiques, le fabricant peut définir une stratégie de test appropriée et basée sur une évaluation des risques.

Documentation :

- 10.26. Un rapport résumant les résultats et les conclusions obtenus doit être rédigé. Lorsque la documentation de qualification est fournie par un tiers (par exemple, un fournisseur, des installateurs), le fabricant des MTI ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit évaluer si la documentation fournie est suffisante ou si des tests supplémentaires doivent être réalisés sur site pour confirmer l'adéquation des équipements (par exemple, en cas d'informations manquantes sur le procédé de fabrication, si l'équipement doit être utilisé autrement que pour l'usage prévu par son fabricant, *etc.*).
- 10.27. Lorsque la qualification des locaux/équipements est externalisée auprès d'un tiers, les principes énoncés dans le chapitre 13 s'appliquent aussi.

10.2. Validation du nettoyage

- 10.28. Les procédures de nettoyage qui s'appliquent aux outils réutilisables et aux pièces de l'équipement entrant en contact avec le produit doivent être validées.
- 10.29. La validation du nettoyage constitue la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage donnée est effectuée afin d'éliminer de façon efficace et reproductible les contaminants, les résidus du produit précédent et les agents de nettoyage au-dessous d'un seuil prédéfini. La validation du nettoyage peut être effectuée de plusieurs façons. L'objectif consiste à démontrer que le procédé de nettoyage est toujours conforme aux critères d'acceptation prédéfinis. Le risque de contamination microbienne et par endotoxines doit être dûment pris en compte.
- 10.30. Les aspects suivants s'appliquent lors de la définition de la stratégie de validation du nettoyage :
- Les facteurs ayant une influence sur l'efficacité du procédé de nettoyage (par exemple, les opérateurs, les durées de rinçage, les équipements de nettoyage et les quantités d'agents nettoyants utilisées) doivent être identifiés. Si des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant aux pires cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.

- L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et le temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour déterminer la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.
- Lorsque la rareté des matières premières de départ le justifie, des agents de simulation peuvent être utilisés.

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

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

- (i) *La procédure de nettoyage détaillée pour chaque pièce de l'équipement* : des approches groupées¹⁹ sont acceptables sous réserve d'une justification appropriée (par exemple, nettoyage des cuves de même conception mais de capacité différente). Si des équipements de même type sont regroupés, il convient de justifier l'équipement spécifique choisi pour la validation du nettoyage. Le choix de l'équipement doit être représentatif de la situation correspondant au pire cas (par exemple, la cuve de plus grande capacité).
- (ii) *Les procédures d'échantillonnage* : le prélèvement d'échantillon peut s'effectuer par écouvillonnage et/ou par rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer les résultats. Pour l'écouvillonnage, le prélèvement d'échantillon doit être effectué à des emplacements identifiés comme le pire des cas « worst case ». La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisées.
- (iii) *Les méthodes analytiques validées à utiliser.*
- (iv) *Les critères d'acceptation*, y compris les rationnels scientifiques justifiant les limites spécifiques fixées.

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

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

¹⁹ La conception suppose que les niveaux intermédiaires sont validés par la validation des extrêmes.

Approche pour les MTI expérimentaux

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

10.3. Validation du procédé

- 10.36. La validation du procédé est la preuve documentée que le procédé de fabrication peut systématiquement conduire à un résultat conforme aux paramètres spécifiés. Bien qu'il soit admis qu'un certain degré de variabilité du produit fini dû aux caractéristiques des matières premières de départ est inhérent aux MTI, la validation du procédé de fabrication des MTI a pour objectif de démontrer que les caractéristiques du produit fini sont comprises dans les spécifications définies (conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché).
- 10.37. La stratégie de validation du procédé doit être définie dans un document (le « protocole de validation »). Ce protocole doit définir (et justifier le cas échéant) les paramètres critiques du procédé, les attributs qualité critiques et les critères d'acceptation associés basés sur les données de développement ou les connaissances documentées du procédé. L'approche retenue doit être justifiée. Le cas échéant, le protocole doit identifier d'autres paramètres et attributs (non critiques) qui seront analysés ou surveillés pendant l'activité de validation, et les motifs expliquant leur inclusion doivent y être documentés.
- 10.38. Le protocole doit également préciser les informations suivantes :
- (i) La liste des équipements/installations à utiliser (dont l'équipement de mesure/surveillance/enregistrement) ainsi que le statut d'étalonnage.
 - (ii) La liste des méthodes analytiques et leur état de validation, le cas échéant.
 - (iii) Les contrôles en cours de procédé proposés avec les critères d'acceptation et le ou les motifs expliquant le choix de chaque contrôle en cours de procédé.
 - (iv) Lorsque nécessaire, les analyses supplémentaires à effectuer avec les critères d'acceptation.
 - (v) Le plan d'échantillonnage et le rationnel associé.
 - (vi) Les méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
 - (vii) Le processus de certification et de libération des lots (le cas échéant).
 - (viii) Les spécifications du produit fini (telles que prévues dans l'autorisation de mise sur le marché).
- 10.39. Il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standards ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site, de la variabilité des matières premières de départ (autologues vs allogéniques), de l'indication clinique (maladie rare : seuls quelques lots seront produits).

- 10.40. La disponibilité limitée des cellules/tissus pour la plupart des MTI impose l'élaboration d'approches pragmatiques. L'approche consistant en une validation du procédé doit prendre en compte les quantités de tissus/cellules disponibles et doit permettre d'acquérir un maximum d'expérience sur le procédé pour chaque lot fabriqué. Une validation réduite du procédé doit, lorsque cela est possible, être compensée par des analyses supplémentaires en cours de procédé pour démontrer la reproductibilité de la production :

Validation avec du matériel de substitution

- 10.41. L'utilisation de matériel de substitution peut être acceptable en cas de rareté des matières premières de départ (par exemple, MTI autologues, matériel allogénique dans un contexte de donneur compatible, matériel allogénique en l'absence d'expansion cellulaire pour la création de la banque de cellules mères). La représentativité de la matière de départ de substitution doit être évaluée, incluant, par exemple, l'âge du donneur, l'utilisation de matériel provenant de donneurs sains, l'origine anatomique (par exemple, le fémur ou la crête iliaque) ou d'autres caractéristiques (par exemple, l'utilisation de types de cellules représentatives ou de cellules obtenues après un nombre de passages supérieur à celui indiqué dans les spécifications du produit).
- 10.42. Lorsque cela est possible, il faut envisager de compléter l'utilisation du matériel de substitution par des échantillons prélevés sur les matières premières de départ pour les aspects clés du procédé de fabrication. Par exemple, dans le cas d'un MTI basé sur la modification de cellules autologues pour traiter un trouble génétique, la validation du procédé grâce à des cellules autologues (affectées par la maladie) peut être limitée aux parties du procédé qui traitent de la modification génétique en elle-même. D'autres aspects pourraient être validés grâce à un type de cellules de substitution représentatives.

Approches de validation simultanée

- 10.43. En cas de disponibilité limitée des matières premières de départ et/ou de rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable de réaliser une validation simultanée. La décision d'effectuer une validation simultanée doit être étayée et le protocole doit être défini. Les revues régulières des données obtenues de la fabrication des lots doivent ensuite permettre de confirmer que le procédé de fabrication est en mesure de garantir le respect des spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché.
- 10.44. Si une validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour étayer la conclusion que le lot satisfait aux critères définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition de la PQ avant la certification du lot.

Stratégie de validation pour les produits semblables

- 10.45. Lorsqu'une même plateforme de fabrication est utilisée pour plusieurs produits très similaires (par exemple, des cellules génétiquement modifiées dans lesquelles sont fabriqués des vecteurs viraux selon le même procédé de fabrication), l'étendue de l'exercice de validation pour chaque nouveau produit peut se baser sur une évaluation des risques du procédé dûment justifiée et documentée. Celle-ci doit tenir compte de l'étendue des connaissances du procédé, incluant l'exercice existant de validation des procédés, pour chaque étape significative du procédé. Ainsi, dans la mesure où les étapes de

fabrication restent les mêmes, il serait possible de limiter la validation uniquement aux nouvelles étapes du procédé.

MTI expérimentaux

- 10.46. Il n'est pas prévu que le procédé de fabrication des MTI expérimentaux soit validé, mais des mesures de surveillance et de contrôle appropriées doivent être mises en place afin de garantir la conformité aux exigences de l'autorisation d'essai clinique. En outre, les procédés aseptiques (et, le cas échéant, les procédés de stérilisation) doivent être validés.
- 10.47. Les données de validation/évaluation des procédés doivent être collectées durant tout le développement. Il est à noter que pour l'essai clinique utilisé pour étayer la demande d'autorisation de mise sur le marché, il est important de démontrer que le procédé de fabrication du MTI expérimental garantit la reproductibilité de la production.

10.4. Validation des méthodes d'analyse

- 10.48. La validation des méthodes analytiques est prévue pour garantir l'adéquation des méthodes à l'objectif visé. Les procédures analytiques, qui sont décrites dans la Pharmacopée européenne, la pharmacopée d'un État Membre ou qui sont associées à une monographie spécifique d'un produit, et exécutées conformément à ladite monographie, sont normalement considérées comme validées. Dans tous les cas, l'adéquation de la méthode validée pour l'objectif visé doit être vérifiée.
- 10.49. Toutes les méthodes analytiques doivent être validées au stade de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

MTI expérimentaux

- 10.50. Une approche progressive peut être adoptée durant le développement clinique :
- Essais cliniques exploratoires et de phase I : les tests de stérilité et les analyses microbiologiques doivent être validés. En outre, d'autres tests destinés à garantir la sécurité du patient doivent aussi être validés (par exemple, lorsque des vecteurs rétroviraux sont utilisés, les méthodes analytiques de test de la capacité de répllication doivent être validées).
 - Tout au long du développement clinique, l'adéquation des méthodes analytiques utilisées pour mesurer les attributs qualité critiques (par exemple, inactivation/élimination du virus et/ou d'autres impuretés d'origine biologique) doit être établie, mais une validation totale n'est pas exigée. Les titrages de l'activité doivent être validés avant les essais cliniques pivot.
 - Essais cliniques pivot : les méthodes analytiques doivent être validées pour la libération des lots et des études de stabilité sont requises.

10.5. Validation des conditions de transport

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

- 10.52. L'adéquation des conditions de transport définies (par exemple, la température, le type de contenant, *etc.*) doit être démontrée.
- 10.53. La conformité aux conditions de transport définies ne relève pas de la responsabilité du fabricant (à moins qu'une telle responsabilité lui incombe par contrat) et n'entre pas dans le cadre de ces BPF.

11. Personne qualifiée et libération des lots

11.1. Principes généraux

- 11.10. Chaque site de fabrication de MTI qui se situe dans l'EEE doit disposer d'au moins une Personne qualifiée (PQ).²⁰ Il n'est pas exclu que deux sites ou plus puissent disposer d'une seule PQ, à condition que cela ne compromette pas la capacité de la PQ à assurer ses fonctions sur chaque site de façon continue.
- 11.11. A l'exception des dispositions du chapitre 11.5, les lots de MTI ne peuvent être libérés pour la vente, la distribution sur le marché, ou l'utilisation pour essai clinique qu'après leur certification par une PQ. Jusqu'à ce qu'un lot soit libéré, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site autorisé. Des dispositifs de protection permettant de garantir que les lots non certifiés ne sont pas libérés doivent être mis en œuvre. Ils peuvent être de nature physique (par le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots) ou de nature électronique (par l'utilisation de systèmes informatisés). Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé vers un autre, les dispositifs de protection permettant d'empêcher toute libération anticipée doivent être maintenus.

11.2. Personne qualifiée

- 11.12. Outre les exigences mentionnées à l'article R5124-16, à l'article R.4211-38 ou à l'article R.4211-55 du CSP, les PQ responsables des MTI doivent avoir reçu une formation et avoir une expérience adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces produits, y compris en matière de biologie cellulaire et tissulaire, de techniques biotechnologiques, de transformation cellulaire, de caractérisation et de titrage de l'activité. Les PQ doivent également avoir une connaissance approfondie du type de MTI et des étapes de fabrication pour lesquelles elles engagent leur responsabilité.
- 11.13. La principale responsabilité d'une PQ consiste à vérifier et certifier que chaque lot produit dans l'UE a été fabriqué et vérifié conformément :
- (i) aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
 - (ii) aux règlements applicables régissant la fabrication des médicaments, y compris les BPF, et
 - (iii) aux spécifications du produit applicables dans le pays de destination (dans le cas des exportations).
- 11.14. Les PQ doivent toujours avoir accès :
- (i) aux détails de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique nécessaires pour évaluer si les exigences applicables ont été respectées, et

²⁰ 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.

- (ii) aux données pertinentes du procédé de fabrication du MTI, y compris celles relatives aux activités d'importation.

MTI importés

- 11.15. En cas d'importation de pays tiers de MTI expérimentaux, la PQ doit s'assurer que la qualité du lot est conforme aux termes de l'autorisation d'essai clinique (y compris conformes aux termes du dossier des spécifications du produit) et qu'ils ont été fabriqués conformément à des normes de qualité au moins équivalentes aux exigences des BPF applicables dans l'UE.²¹
- 11.16. En cas d'importation de pays tiers de MTI autorisés, la PQ doit s'assurer que la qualité du lot est conforme aux termes de l'autorisation d'essai clinique, y compris par le biais d'une analyse qualitative et quantitative complète de la ou de toutes les substances actives ainsi que par toute autre vérification nécessaire.²² Il est toutefois admis, pour les MTI, qu'il n'est pas toujours possible de séparer la substance active du produit fini. La stratégie de réalisation de nouveaux contrôles doit être conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.
- 11.17. En outre, il peut être justifié de prendre en compte les contrôles réalisés dans le pays tiers si la quantité de matériel disponible est limitée (par exemple, les produits autologues) ou si la courte durée de conservation ne permet pas de doubler les analyses libératoires. Dans ce cas, les contrôles réalisés dans le pays tiers doivent être réalisés dans des installations certifiées au regard des BPF (dans le cas des MTI autorisés) ou dans des conditions de BPF équivalentes aux exigences applicables dans l'UE (dans le cas des MTI expérimentaux).
- 11.18. Lorsque la PQ souhaite prendre en compte les contrôles réalisés sur des échantillons prélevés dans un pays tiers, les conditions de transport et de stockage doivent être appropriées et garantir que ces échantillons sont toujours représentatifs du lot.
- 11.19. Dans tous les cas, les conditions de stockage et de transport doivent être vérifiées avant la certification d'un lot ; ces conditions doivent être conformes aux conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.

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

- 11.20. Dans certains cas, la PQ peut prendre en compte les audits réalisés par des tiers et qui attestent de la conformité générale aux BPF dans les sites concernés par la fabrication du produit. Dans ce cas, les responsabilités doivent être clairement définies et les exigences générales du chapitre 13 s'appliquent.
- 11.21. La PQ doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des conclusions d'audit et rend compte de la fiabilité de la sous-traitance.

²¹Articles 62 et 63, point 3 du règlement (UE) n° 536/2014.

²² Dispositions législatives et réglementaires telles qu'issues de la transposition de l'article 51, point 1 b) de la directive 2001/83/CE.

Intervention de plusieurs PQ

- 11.22. La PQ qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière responsabilité pour tous les stades de fabrication du lot ou cette responsabilité peut être partagée avec d'autres PQ ayant confirmé la conformité d'étapes spécifiques de fabrication et de contrôle d'un lot.
- 11.23. Lorsque le site entreprend uniquement des opérations de fabrication partielle sur un lot, la PQ sur ce site doit (au minimum) confirmer que les opérations entreprises par le site ont été réalisées conformément aux BPF et aux conditions de l'accord écrit détaillant les opérations pour lesquelles le site est responsable.
- 11.24. Lorsque plusieurs PQ sont concernées par l'évaluation d'un lot, la répartition des responsabilités entre les PQ pour ce qui est de la conformité du lot de produit fini (dont les détails relatifs à la responsabilité concernant l'impact de toute(s) déviation(s)) doit être clairement établie par écrit.
- 11.25. La PQ doit avoir accès à toute la documentation nécessaire à la tâche pour laquelle elle engage sa responsabilité.

11.3. Libération des lots

11.3.1. Processus de libération des lots

- 11.26. Le processus de libération des lots comprend les étapes suivantes :
- 11.27. (a) Vérification que la fabrication et les contrôles ont été réalisés conformément aux exigences applicables, et notamment que :
- (i) toutes les étapes de fabrication (dont les contrôles et les analyses) ont été réalisées conformément à l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique ;
 - (ii) les spécifications applicables aux matières premières, aux matières premières de départ (incluant les matrices ou les dispositifs constituant un composant du MTI) et les articles de conditionnement sont conformes au dossier d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique ;
 - (iii) en cas de produits autologues (ou dans un contexte de donneur compatible), la correspondance entre l'origine de la matière de départ et le receveur a été vérifiée (les informations sur l'origine des cellules/tissus doivent être vérifiées) ;
 - (iv) la qualité des excipients utilisés dans la fabrication du produit fini est adéquate et ils ont été fabriqués dans des conditions appropriées ;
 - (v) pour les MTI combinés, le ou les dispositifs médicaux utilisés sont conformes aux exigences générales de sécurité et de performance applicables prévues par la législation en matière de dispositifs médicaux, et ils sont adaptés à une utilisation dans la fabrication de MTI combinés ;

- (vi) le cas échéant, la sécurité virale et microbiologique et le statut EST de toutes les matières utilisés dans la fabrication des lots sont conformes au dossier d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique ;
 - (vii) tous les contrôles et vérifications en cours de procédé requis (incluant la surveillance de l'environnement) ont été réalisés et enregistrés de façon appropriés ;
 - (viii) les résultats du contrôle de la qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications applicables ;
 - (ix) les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification ;
 - (x) l'impact de toute déviation sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et tous les contrôles additionnels ont été finalisées ;
 - (xi) toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier ont été menées à bien pour appuyer la certification du lot ;
 - (xii) le programme d'auto-inspection est actif ;
 - (xiii) les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la conservation et le transport ; et
 - (xiv) la présence des dispositifs de sécurité mentionnés aux articles R.5121-138-1 et R.5121-138-2 du code de la santé publique transposant l'article 54 de la directive 2001/83/CE a été vérifiée, s'il y a lieu.²³
- 11.28. Bien que la PQ ait la responsabilité de s'assurer de la réalisation des vérifications ci-dessus, ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ou à des tiers ayant reçu une formation appropriée.
- 11.29. Dans le cas des MTI expérimentaux, la quantité d'informations appropriées disponibles dépend du stade de développement (par exemple, les dispositifs médicaux utilisés dans un MTI expérimental combiné peuvent être également au stade expérimental et, dans ce cas, le rôle de la PQ consiste à s'assurer que les spécifications de qualité définies par le fabricant sont bien respectées). Pour les MTI expérimentaux, l'évaluation de la PQ doit se baser sur toutes les données et informations disponibles concernant la qualité du MTI expérimental.
- 11.30. (b) Certification du lot de produit fini par la PQ. La PQ doit certifier que chaque lot de production a été fabriqué et vérifié conformément aux exigences de l'autorisation de

²³ 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).

mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, ainsi qu'à toutes autres exigences réglementaires applicables, y compris des BPF.

- 11.31. La certification doit être enregistrée par la PQ dans un registre ou dans un document équivalent prévu à cet effet, qui doit être tenu à jour. Le registre ou document équivalent doit être mis à la disposition des autorités compétentes pendant un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la PQ, le délai le plus long s'appliquant.
- 11.32. Concernant les MTI expérimentaux, la certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent qui doit être conservé au moins cinq ans après la fin ou l'interruption officielle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.
- 11.33. (c) Attribution du statut de libération du lot. Il s'agit de l'étape de libération effective du lot pour la vente, l'exportation ou (dans le cas d'un MTI expérimental) l'utilisation dans une étude clinique.
- 11.34. La notification au site de libération par une PQ, indiquant que la certification a été réalisée, doit être formelle et sans ambiguïté.

Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux

- 11.35. Les MTI expérimentaux restent sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes suivantes : certification par la PQ et libération par le promoteur pour leur utilisation dans un essai clinique. Le processus de libération du produit destiné à une utilisation dans le site clinique doit être approuvé par le promoteur et le fabricant, en tenant compte de la durée de conservation du produit. Ces deux étapes doivent être documentées de façon appropriée.
- 11.36. Les transferts de MTI expérimentaux d'un lieu de recherche à un autre doivent rester exceptionnels. Lorsqu'ils ont lieu, la PQ – en accord avec le promoteur – doit définir les conditions spécifiques dans lesquelles ils doivent se dérouler.

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

- 11.37. En raison de leur courte durée de conservation, certains MTI peuvent être libérés avant que toutes les analyses de contrôle de la qualité aient été réalisées. Dans ce cas, il est possible de définir une procédure de certification et de libération des lots à différentes étapes, par exemple :
 - 11.38. - Évaluation par une ou des personnes désignées des dossiers de production du lot, des résultats de la surveillance de l'environnement (le cas échéant) et des résultats analytiques disponibles pour examen afin de préparer la certification initiale par la PQ, qui autorise la libération en vue de l'administration du médicament.
 - 11.39. - Évaluation des résultats définitifs des tests analytiques et de toute autre information disponible pour la certification finale par la PQ.
- 11.40. La délégation des tâches à la ou aux personnes désignées ainsi que la procédure de certification et de libération des lots doivent être décrites par écrit.

- 11.41. Une procédure doit être mise en place pour décrire les mesures à prendre (dont la liaison avec le personnel clinique) lorsque les résultats des tests ne sont pas conformes aux spécifications après la libération du produit.
- 11.42. Il est reconnu, dans le cas des MTI, que des produits hors spécifications ne sont pas toujours imputables à des défaillances du procédé de fabrication (par exemple, des facteurs idiopathiques du patient). Tous les cas de produits hors spécifications doivent être examinés et, lorsqu'une défaillance a été identifiée dans le procédé de fabrication, les actions correctives et/ou préventives nécessaires doivent être mises en place pour éviter sa récurrence. Dans le cas de déviations récurrentes, la nécessité de modifier le procédé de fabrication doit être étudiée.

11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée

- 11.43. Le procédé de fabrication est essentiel pour la qualité, ainsi que les attributs de sécurité et d'efficacité des MTI, et il est donc particulièrement important de s'assurer que le procédé de fabrication et les méthodes de contrôle utilisées sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique et que les BPF sont respectées. À cet égard, le processus de certification et de libération des lots ainsi que le rôle de la PQ sont essentiels.
- 11.44. Dans certains cas, il est impératif que la fabrication du MTI soit réalisée sur des sites proches du patient (par exemple, pour les MTI à courte durée de conservation, si l'utilisation de cellules fraîches présente un avantage clinique par rapport à la congélation des matières premières de départ/du produit fini, etc.). Dans ce cas, il peut être nécessaire de décentraliser la fabrication des MTI vers plusieurs sites de façon à atteindre les patients dans toute l'UE (« fabrication décentralisée »). Ce scénario peut intervenir dans le cadre des MTI autorisés comme des MTI expérimentaux.
- 11.45. Le processus de certification et de libération des lots devient particulièrement important dans le cas des MTI fabriqués dans le cadre d'un système décentralisé, car la fabrication dans plusieurs sites augmente le risque de variabilité du produit. En particulier, le processus de certification et de libération des lots doit garantir que chaque lot libéré, quel que soit le site, a été fabriqué et vérifié conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, ainsi qu'aux autres exigences réglementaires applicables, incluant la conformité aux BPF. À cet effet, les aspects suivants doivent être pris en compte :
- 11.46. (a) Un « site central », qui doit être établi dans l'UE, doit être identifié. Ce site central est responsable de la supervision des sites décentralisés. Le site central assume, dans ce but, au moins les tâches suivantes :
- (i) garantir que le personnel assurant le processus de certification et de libération des lots a les qualifications et les formations appropriées à ses fonctions, et
 - (ii) réaliser des audits pour confirmer que le processus de certification et de libération des lots (tel que décrit dans les procédures) est respecté.
- 11.47. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/exploitant/promoteur peut être le site central dans le cas où ce même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/exploitant/promoteur assume également le rôle de fabricant.

- 11.48. (b) Le site central et les sites décentralisés doivent établir un contrat/accord technique par écrit établissant les responsabilités de chaque partie, y compris la responsabilité de chaque PQ.
- 11.49. (c) Les étapes du processus de certification et de libération des lots doivent être définies par écrit (procédure). Les responsabilités de chaque site/acteur concerné doivent être clairement expliquées. Il ne doit y avoir aucune lacune ni aucun recoupement inexpliqué au niveau des responsabilités du personnel concerné. Le processus doit également être expliqué, le cas échéant, dans le contexte de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 11.50. (d) Une PQ établie dans l'UE doit assumer la responsabilité ultime de la certification du lot. Il doit toutefois être possible pour la PQ d'un site central de prendre en compte les données/informations qui lui sont transmises par le personnel qualifié et formé des sites décentralisés.
- 11.51. (e) En cas de déviation relevée sur les sites décentralisés, ladite déviation doit être approuvée par écrit par le responsable désigné (après avoir évalué son impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité), avec la PQ le cas échéant. Les déviations doivent être examinées dans le but d'en identifier la cause racine et de prendre des mesures correctives et préventives, le cas échéant. Tout défaut, écart ou non-conformité en termes de qualité doit être immédiatement signalé au site central.

11.4. Gestion des déviations non planifiées

- 11.52. Dès lors que les spécifications du produit fini sont respectées, une PQ peut envisager de confirmer la conformité/certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytiques, sous réserve des conditions suivantes :
- (i) une évaluation approfondie de l'impact de cette déviation permet d'étayer la conclusion selon laquelle celle-ci n'a pas d'effet négatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit, et
 - (ii) le besoin d'inclure le ou les lots concernés au programme de stabilité en cours ait été évalué, le cas échéant.

11.5. Administration d'un produit non conforme aux spécifications

- 11.53. De façon exceptionnelle, l'administration de cellules/tissus contenus dans un MTI fabriqué à base de cellules/tissus hors spécifications peut être nécessaire pour le patient. Lorsque l'administration du produit est nécessaire pour éviter un danger important et immédiat pour le patient, et en tenant compte des options alternatives pour celui-ci ainsi que des conséquences s'il ne recevait pas les cellules/tissus contenues dans le produit, la mise à disposition du produit au médecin prescripteur se justifie.
- 11.54. À réception de la demande du médecin prescripteur, le fabricant doit fournir à ce dernier son évaluation des risques et l'informer que le produit hors spécifications est mis à disposition à sa demande. La confirmation du médecin qui accepte le produit doit être enregistrée par le fabricant. Dans le cadre d'un essai clinique, le fabricant doit

immédiatement informer le promoteur de tels événements. À son tour, le promoteur doit informer l'autorité compétente concernée. Pour les produits autorisés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'exploitant, et l'autorité compétente du site de libération des lots doivent être informés.

12. Contrôle de la qualité

12.1. Principes généraux

- 12.10. Le contrôle de la qualité (CQ) vise à garantir que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.
- 12.11. La personne responsable du contrôle de la qualité doit garantir que les locaux et les équipements dans lesquels se déroulent les opérations de contrôle de la qualité sont appropriés et entretenus dans des conditions adaptées et que le personnel qui travaille sous sa responsabilité est correctement formé. Des contrôles en cours de procédé peuvent être effectués dans la zone de production, à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour le produit.
- 12.12. La personne responsable du contrôle de la qualité supervise toutes les procédures de contrôle de la qualité. En particulier, elle assume la responsabilité des tâches suivantes :
- (i) l'approbation des spécifications, instructions d'échantillonnage, méthodes de contrôle et autres procédures de contrôle de la qualité ;
 - (ii) l'approbation des conditions de réalisation des contrôles lorsque ces derniers sont externalisés ;
 - (iii) le contrôle des matières premières, matières premières de départ, dispositifs médicaux utilisés dans les MTI combinés, matériels d'emballage, produits intermédiaires, produits en vrac et produits finis (y compris leur approbation ou refus). Dans le cas de produits autologues ou allogéniques dans un contexte de donneur compatible, la correspondance entre la matière de départ et le destinataire doit être vérifiée (les informations sur l'origine des cellules/tissus doivent être vérifiées).

Exceptionnellement, en cas de libération de matériels périmés pour une utilisation dans le procédé de fabrication, la personne responsable du contrôle de la qualité doit en garantir la qualité en procédant à de nouveaux contrôles appropriés ;
 - (iv) la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèle des matières et produits, s'il y a lieu ;
 - (v) la garantie que tous les contrôles nécessaires sont réalisés et que les dossiers associés sont évalués ;
 - (vi) la garantie de la surveillance de la stabilité des produits ;
 - (vii) la participation aux enquêtes relatives à la qualité du produit.

- 12.13. Les enregistrements relatifs aux activités mentionnées ci-dessus doivent être conservés. Des procédures écrites doivent être mises en place pour les activités énoncées aux points (iii) à (vi).
- 12.14. Le personnel de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et réaliser leurs enquêtes, le cas échéant. Tous les documents nécessaires à l'évaluation du contrôle de la qualité (par exemple, la description des procédures ou dossiers du procédé de fabrication et des contrôles) doivent également être mis à disposition.

12.2. Échantillonnage

12.2.1. Principes généraux

- 12.15. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière première, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. Les contenants de vrac dans lesquels les échantillons ont été prélevés doivent être identifiés. Dans le cas d'échantillons de matières premières stériles ou d'échantillons prélevés durant les activités de transformation, l'identification de l'échantillon doit être faite par d'autres moyens appropriés.
- 12.16. Le prélèvement des échantillons doit être effectué et enregistré conformément à des procédures écrites qui décrivent la méthode d'échantillonnage, incluant la quantité d'échantillon prélevé, les précautions à prendre, les conditions de stockage, etc. Les contenants doivent porter une étiquette indiquant, au moins, le contenu, le numéro de lot et la date de l'échantillonnage. Lorsque les contenants sont trop petits, il faut envisager l'utilisation de codes-barres ou d'autres moyens permettant d'obtenir ces informations.

12.2.2. Conservation des échantillons

- 12.17. Les échantillons sont généralement conservés pour être analysés en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné (échantillons de référence) et à des fins d'identification (échantillon modèle de produit fini dans son conditionnement final). L'échantillon de référence et l'échantillon modèle peuvent être identiques dans certains cas (c'est-à-dire, sous forme d'unité de produits finis dans leur conditionnement final).
- 12.18. De façon générale, un échantillon de référence doit être de taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes, telles que prévues par l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique. Il est toutefois reconnu que cela peut ne pas toujours être faisable en raison de la rareté du produit ou de la taille limitée des lots (par exemple, produits autologues, produits allogéniques dans un contexte de donneur compatible, produits destinés à des maladies extrêmement rares, produits pour utilisation dans un essai clinique de phase I avec une production en très petite série).
- 12.19. L'échantillon modèle doit être contenu dans son conditionnement primaire fini ou dans un contenant composé du même matériel que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché.
- 12.20. Les échantillons doivent normalement être stockés dans les conditions prévues dans la notice ou RCP (résumé des caractéristiques du produit) relatifs au produit. Toutefois, pour les produits/matières à courte durée de conservation, il faut définir la possibilité d'utiliser d'autres conditions de stockage qui optimiseraient la stabilité (*voir* ci-dessous).

- 12.21. Le plan d'échantillonnage doit être documenté. Il doit être adapté aux caractéristiques spécifiques du produit. Lors de la définition de la stratégie d'échantillonnage, le fabricant doit prendre en compte les risques, les restrictions pratiques pouvant exister, et d'éventuelles mesures d'atténuation (par exemple, une confiance accrue dans les contrôles en cours de procédé). La stratégie d'échantillonnage du fabricant doit être dûment justifiée.
- 12.22. En particulier, les aspects suivants s'appliquent :
- 12.23. Échantillons de matières premières : des échantillons de référence des matières premières critiques (par exemple, des cytokines, facteurs de croissances, enzymes, sérum) sont importants pour étudier d'éventuels problèmes de qualité sur le produit. L'évaluation visant à définir si une matière première spécifique est critique doit être faite par le fabricant (ou, le cas échéant, le promoteur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) au regard des risques spécifiques et d'éventuelles mesures d'atténuation (par exemple, des contrôles CQ plus importants). Les décisions prises doivent être documentées. Les échantillons de matières premières critiques doivent être conservés tout au long de la durée de conservation des matières premières critiques.
- 12.24. Les échantillons de matières premières de départ doivent généralement être conservés deux ans après la libération des lots. Il est toutefois reconnu qu'il peut être difficile de conserver des échantillons en raison de la rareté du produit. Du fait de cette restriction intrinsèque, il est justifié de ne pas conserver d'échantillons de référence des cellules/tissus utilisés comme matières premières de départ dans le cas des MTI autologues et de certains MTI allogéniques (en contexte de donneur compatible). Dans d'autres cas, où la rareté des produits est également problématique, la stratégie d'échantillonnage peut être adaptée sous réserve que ce soit justifié et que des mesures d'atténuation appropriées soient prises.
- 12.25. Les échantillons de substances actives et de produits intermédiaires doivent généralement être conservés deux ans après la libération des lots. Il est toutefois reconnu, pour les MTI, qu'il n'est pas toujours possible de séparer l'échantillonnage des matières premières de départ, de la substance active, du produit intermédiaire et du produit fini. Les aspects liés à la rareté des matières premières de départ s'appliquent – de façon adaptée si nécessaire à la conservation des échantillons de substances actives et de produits intermédiaires.
- 12.26. Échantillons d'articles de conditionnement primaire : Les échantillons d'articles de conditionnement primaire doivent généralement être conservés pendant la même durée que celle de conservation du produit fini concerné. La conservation d'échantillons d'articles de conditionnement primaire peut ne pas être nécessaire dans certains cas, au regard des risques liés aux matériels et/ou à d'autres aspects spécifiques (par exemple, des contrôles CQ plus importants, un article de conditionnement primaire certifié comme dispositif médical). Une décision de ne pas conserver d'échantillons d'articles de conditionnement primaire doit être dûment justifiée et documentée.
- 12.27. Un échantillon d'une unité dans son conditionnement final (échantillon modèle) doit être conservé pour chaque lot pendant au moins un an après la date limite d'utilisation. Aucun échantillon modèle n'est cependant prévu dans le cas des produits autologues ou des produits allogéniques dans un contexte de donneur compatible, car l'unité produite avec les tissus/cellules du patient doit lui être administrée. Lorsqu'il est

impossible de conserver un échantillon modèle, des photographies ou copies de l'étiquette peuvent être ajoutées aux dossiers du lot.

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

12.3. Contrôle

- 12.29. Le contrôle est important pour garantir que chaque lot satisfait aux spécifications pertinentes. Les contrôles en cours de fabrication doivent être réalisés aux stades de production appropriés pour contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit.
- 12.30. Le contrôle des matières premières critiques, matières premières de départ, substance active/produits intermédiaires/produits finis, et le contrôle de stabilité doivent être réalisés conformément au dossier d'autorisation de mise sur le marché/d'autorisation d'essai clinique.
- 12.31. Les méthodes de contrôle doivent être validées et les matières de référence doivent être définies (le cas échéant) pour les contrôles de qualification et de routine. Pour les MTI expérimentaux, le niveau de validation doit être proportionnel à la phase de développement et à la criticité des résultats compte tenu des risques pour le patient (*voir* chapitre 10.4).
- 12.32. Les informations suivantes doivent être conservées pour les contrôles réalisés :
- (i) le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;
 - (ii) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
 - (iii) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
 - (iv) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
 - (v) les dates des contrôles ;
 - (vi) les initiales des opérateurs (ou un autre système d'identification approprié) ;
 - (vii) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant (ou un autre système d'identification approprié) ;

- (viii) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ;
 - (ix) la référence au matériel utilisé.
- 12.33. Les matériels, réactifs, milieux de culture et substances de référence utilisés pour le CQ doivent être de qualité appropriée et être utilisés conformément aux instructions. Si nécessaire, une vérification de l'identité et/ou un contrôle doivent être envisagés à réception ou avant utilisation.

Transfert technique des méthodes d'analyse

- 12.34. Le transfert de méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.
- 12.35. Le protocole de transfert doit inclure, entre autres, les paramètres suivants :
- (i) identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthodes de contrôle à transférer ;
 - (ii) identification des besoins de formation supplémentaires ;
 - (iii) identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;
 - (iv) identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ;
 - (v) les critères d'acceptation.
- 12.36. Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les domaines nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant.

12.4. Programme de suivi de la stabilité

- 12.37. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché est octroyée, un programme doit être établi afin de vérifier, dans les conditions de conservation spécifiées (telles que prévues par l'autorisation de mise sur le marché), que le produit reste conforme aux spécifications durant sa durée de conservation (désigné « programme de suivi de la stabilité »). La méthodologie de ce programme peut varier de l'approche suivie pour obtenir les données de stabilité soumises dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (par exemple, une fréquence de contrôle différente), sous réserve que cela soit justifié.
- 12.38. Les études de suivi de la stabilité doivent généralement être réalisées sur le produit fini (c'est-à-dire tel que libéré par le fabricant). Lorsque des produits intermédiaires peuvent être conservés pour des périodes de temps plus longues, il faut envisager d'inclure dans le programme de stabilité les lots ayant été fabriqués à partir de matières conservées plus longtemps. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. L'utilisation de matériels de substitution (c'est-à-dire de matériels dérivés de volontaires

sains) est acceptable dans le cas de produits autologues (ou dans un contexte de donneur compatible), où le lot doit être administré dans sa totalité au patient.

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

13. Activités externalisées

13.1. Principes généraux

- 13.10. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant (y compris les prestations de conseil) en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le cas échéant, le rôle et les responsabilités en cas de détection de défauts qualité doivent être clairement définis dans le contrat, de même que les obligations de traçabilité pour chaque partie.

13.2. Obligations du donneur d'ordre

- 13.11. Avant d'externaliser une activité, le fabricant ou, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (« donneur d'ordre ») doit évaluer l'aptitude du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et aux autres règlements en vigueur, comprenant le respect des BPF.
- 13.12. Exceptionnellement, lorsque l'activité externalisée est un test très spécifique (par exemple, réalisation d'un caryotype), il est acceptable que le sous-traitant ne possède pas de certificat BPF, à condition qu'il respecte des normes qualité appropriées à l'activité externalisée (par exemple, la norme ISO concernée), et que cela soit dûment justifié.
- 13.13. Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations sur le produit/procédé de fabrication, ainsi que toute autre donnée nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat.
- 13.14. Le donneur d'ordre doit revoir et évaluer les enregistrements et résultats liés aux activités externalisées.

13.3. Obligations du sous-traitant

- 13.15. Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre (par exemple, locaux adéquats, équipements adaptés, personnel compétent, etc.). Une attention particulière doit être portée à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.
- 13.16. Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications du procédé, des locaux, équipements, méthodes de contrôle, spécifications ou tout autre élément relatif à l'activité externalisée sans l'accord préalable du donneur d'ordre.
- 13.17. Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, ainsi que les échantillons de référence sont soit transférés au donneur d'ordre, soit mis à sa disposition.
- 13.18. Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter les activités qui lui sont confiées à une tierce partie sans l'accord du donneur d'ordre.
- 13.19. Le sous-traitant doit permettre au donneur d'ordre et aux autorités compétentes de réaliser des audits/inspections concernant les activités externalisées.

14. Défauts qualité et rappels de produits

14.1. Défauts qualité

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

l'autorisation de mise sur le marché/promoteur et de toute tierce partie concernant l'évaluation, la prise de décision, la communication des informations et l'application des actions visant à réduire les risques doivent être établis par écrit.

Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux

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

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

- 14.19. Les mesures visant à traiter les défauts qualité doivent être proportionnelles aux risques et la priorité doit être donnée à la protection des patients. Chaque fois que cela est possible, les actions à prendre doivent au préalable faire l'objet d'une discussion avec les autorités compétentes concernées.
- 14.20. Des procédures écrites doivent être établies pour le rappel de produits, notamment comment lancer un rappel, qui doit être informé en cas de rappel (y compris les autorités compétentes et les sites cliniques concernés), et comment les produits rappelés doivent être traités. La procédure doit établir un bilan comparatif entre les quantités livrées et récupérées, et être enregistrée. La destruction documentée d'un produit défectueux sur un site clinique est une alternative acceptable au retour d'un produit. Les produits faisant l'objet du rappel doivent être clairement identifiés et mis à l'écart.
- 14.21. Il faut s'assurer que les opérations de rappel peuvent être entreprises rapidement et à tout moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés dans le but de protéger la santé publique, avant même d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) ou l'étendue du défaut qualité.
- 14.22. Afin de tester la procédure de rappel, dans le cas des MTI autorisés, la nécessité de procéder à des exercices de simulations doit être envisagée. Il est toutefois reconnu qu'une action de rappel simulée peut ne pas être appropriée dans certains contextes (par exemple, pour les MTI autologues, les MTI allogéniques dans un contexte de donneur compatible, les MTI pour lesquels le délai entre la fabrication et l'administration du produit au patient est très court).
- 14.23. L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de tout lancement d'opération de rappel de produit, à moins qu'une action urgente ne soit nécessaire pour protéger la santé publique.
- 14.24. Un plan d'action doit être établi dans les cas où le produit ne peut pas être rappelé, dans la mesure où il a déjà été administré au(x) patient(s).
- 14.25. En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées comme la diffusion d'informations appropriées aux professionnels de santé.

Autres aspects relatifs aux MTI expérimentaux.

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

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

- 15.10. La manipulation de MTI composés en tout ou partie d'OGM peut représenter un risque pour l'environnement, et nécessite la mise en place de mesures de contrôle supplémentaires. Tout d'abord, une évaluation des risques doit être faite en tenant compte du risque du MTI isolé, ainsi que du risque en cas de multiplication du vecteur à l'intérieur de la cellule hôte permissive. L'évaluation des risques doit permettre de classer les produits dans des catégories de risque négligeable, faible, modéré ou élevé pour l'environnement.
- 15.11. Des mesures de confinement, y compris des mesures relatives à la conception des locaux, des mesures techniques et d'organisation et des mesures portant sur le traitement des résidus doivent être établies selon le risque du produit manipulé.
- 15.12. Lorsqu'on utilise des vecteurs viraux de réplication limitée, il faut mettre en place des mesures empêchant l'introduction de virus de type sauvage susceptibles d'entraîner la formation de vecteurs recombinants compétents pour la réplication. La manipulation de vecteurs viraux doit se dérouler dans une zone séparée et sous un poste de sécurité microbiologique ou dans un isolateur.
- 15.13. Des mesures de décontamination appropriées doivent être mises en œuvre lorsque le personnel ou le matériel quitte une zone contenant des OGM pour se rendre dans une zone qui n'en contient pas ou qui contient des OGM différents. Les flux unidirectionnels doivent, si possible, être privilégiés.
- 15.14. Des plans de secours (adaptés au niveau de risque) doivent également être mis en place et couvrir les actions à mettre en œuvre en cas de rejet accidentel dans l'environnement. Ce plan doit prévoir des mesures/procédures de confinement, de protection du personnel, de nettoyage, de décontamination, de gestion des déchets, ainsi que la notification des autorités locales compétentes et, le cas échéant, des services d'urgence.
- 15.15. Dans le cas des MTI autorisés, l'évaluation des risques, les mesures de confinement et le(s) plan(s) de secours doivent faire partie du plan de gestion des risques.
- 15.16. Cette section s'applique sans préjudice des exigences prévues par la réglementation française relative aux organismes génétiquement modifiés^{24,25}.

²⁴ 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.)

²⁵ 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.)

16. Reconstitution du produit après libération des lots

16.1. Activités de reconstitution

- 16.10. Les activités de reconstitution peuvent se dérouler sur le site d'administration (par exemple, dans des pharmacies à usage intérieur) en dehors d'un environnement conforme aux BPF.
- 16.11. Dans ce guide, le terme « reconstitution » concerne les opérations requises après la libération des lots et avant l'administration du MTI au patient, et qui ne peuvent pas être considérées comme une étape de fabrication.²⁶ Aucune activité qui entraîne une manipulation substantielle ne peut toutefois être considérée comme une reconstitution (par exemple, culture). Les manipulations substantielles doivent être réalisées conformément aux BPF.
- 16.12. Les activités suivantes sont des exemples de reconstitution pour les MTI. Ces exemples ne peuvent pas être extrapolés aux médicaments autres que les MTI :
- Les étapes de décongélation, lavage, changement de tampon, centrifugation nécessaires pour éliminer la solution de conservation (par exemple, le DMSO), élimination des impuretés liées au procédé (quantité résiduelle de solution de conservation, cellules mortes), y compris la filtration.
 - (Re)mise en suspension, dissolution ou dilution dans du solvant ou une solution tampon, dispersion.
 - Mélange du produit avec les cellules du patient, avec un adjuvant et/ou d'autres substances ajoutées en vue de l'administrer (matrices incluses). Cependant, le mélange d'un vecteur de thérapie génique avec des cellules autologues constitue une activité de fabrication qui doit être réalisée selon les BPF.
 - Division du produit et utilisation en parties séparées, adaptation de la dose (par exemple, nombre de cellules).
 - Chargement dans des dispositifs d'administration/chirurgicaux, transfert vers une poche de perfusion/seringue.
- 16.13. Les étapes ci-dessus ne peuvent faire partie des activités de reconstitution que s'il est dûment justifié qu'elles ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du procédé de fabrication avant la libération des lots sans entraîner d'effet négatif sur le produit. De plus, les activités ci-dessus ne peuvent être considérées comme une « reconstitution » que lorsqu'elles sont réalisées sur le site d'administration (c'est-à-dire, ces étapes ne peuvent pas être externalisées auprès d'une tierce partie qui ne se conforme pas aux BPF).

²⁶ Le broyage et le façonnage font partie des interventions chirurgicales et ne constituent donc pas une activité ni de fabrication ni de reconstitution.

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

- 16.14. Le fabricant ou, le cas échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, doit décrire le procédé de reconstitution, y compris les équipements utilisés et les exigences à respecter sur le site d'administration. Les instructions doivent être suffisamment détaillées et claires afin d'éviter tout effet négatif sur la qualité du produit (par exemple, lorsque la reconstitution implique une décongélation, le délai d'attente à température ambiante, la vitesse de changement de température durant la décongélation, l'utilisation d'un bain-marie, etc. doivent être décrits).
- 16.15. De même, lorsque la reconstitution nécessite l'utilisation de solvants et/ou d'autres matériels, ceux-ci doivent être précisés ou fournis, le cas échéant.
- 16.16. Dans le cas des MTI autorisés, le fabricant doit valider les procédés de reconstitution depuis la libération des lots jusqu'à l'administration du produit au patient, c'est-à-dire que par le biais des études appropriées, il doit être démontré que le procédé de reconstitution spécifique est suffisamment robuste et reproductible pour que le produit soit administré sans effet négatif sur le profil de qualité/sécurité/efficacité du MTI.
- 16.17. La conformité du site d'administration au procédé de reconstitution défini ne relève pas de la responsabilité du fabricant et n'entre également pas dans le cadre des BPF.

17. Production automatisée des MTI

17.1. Principes généraux

- 17.10. Si le système de production automatisé (ci-après désigné « équipement automatisé ») génère un produit satisfaisant à la définition d'un MTI, les exigences du règlement (CE) n° 1394/2007 s'appliquent. Par conséquent, dans le cas des MTI autorisés ou des MTI utilisés dans le cadre d'un essai clinique, les exigences des BPF (telles qu'elles sont établies dans ce guide) s'appliquent.
- 17.11. L'utilisation d'un équipement automatisé peut faciliter la conformité à certaines exigences de BPF et apporter également certains avantages pour la qualité du produit. Cette section présente certains aspects spécifiques de l'utilisation de cette technologie dans la fabrication des MTI mais, sauf mention contraire, les autres sections de ce guide s'appliquent également.

17.2. Équipement automatisé

- 17.12. Le fabricant de MTI est responsable de la qualité du MTI et doit donc garantir l'adéquation de l'équipement automatisé à son usage spécifique prévu.
- 17.13. Il est possible pour un équipement automatisé de réduire le niveau d'effort nécessaire pour démontrer son adéquation lorsque celui-ci est certifié pour l'usage prévu, conformément à la législation européenne sur les dispositifs médicaux (marquage CE). Toutefois, il convient d'insister sur le fait que le marquage CE peut ne pas être pertinent (c'est-à-dire, si l'équipement automatisé n'est pas qualifié comme dispositif médical) et, dans tous les cas, que le marquage CE ne suffit pas seul à en démontrer l'adéquation selon les exigences de ce guide.
- 17.14. Les obligations suivantes qui incombent au fabricant de MTI revêtent une importance particulière :
- 17.15.- Qualification de l'équipement : le processus de qualification décrit dans le chapitre 10.1 s'applique. Le cahier des charges des utilisateurs doit être clair, sans ambiguïté et suffisamment détaillé pour garantir l'adéquation de l'équipement automatisé avec les opérations prévues.
- 17.16. De même, le fabricant de MTI doit disposer d'informations suffisantes de la part du fabricant de l'équipement automatisé afin de comprendre le fonctionnement de l'équipement automatisé et d'identifier les étapes critiques pour la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Des essais et procédures opératoires supplémentaires doivent être établis par le fabricant des MTI le cas échéant (par exemple, en cas de manquements dans les informations fournies par le fabricant de l'équipement automatisé, ou d'écarts avec les consignes d'utilisation fournies).
- 17.17. L'équipement automatisé ne doit pas être utilisé hors des recommandations de son fabricant/fournisseur, à moins que le nouveau mode opératoire ait été entièrement validé.

- 17.18.- Des procédures opératoires standardisées doivent être mises au point. Elles doivent être claires et suffisamment détaillées pour garantir que les opérateurs comprennent le procédé de fabrication et les risques qui y sont associés. Ces procédures doivent également garantir que tout écart est rapidement identifié et que les mesures appropriées sont prises si nécessaire.
- 17.19.- Maintenance appropriée : Il est essentiel d'assurer la maintenance de l'équipement automatisé pour garantir des conditions d'utilisation optimales et éviter tout écart / dysfonctionnement.
- 17.20. Le fabricant de l'équipement automatisé doit décrire un programme d'entretien/étalonnage à intervalles réguliers pour garantir son bon fonctionnement. De même, le fabricant de MTI doit garantir que le programme de maintenance est bien respecté. Le cas échéant, le partage des responsabilités entre le fabricant de l'équipement automatisé et le fabricant des MTI doit être défini par écrit.
- 17.21.- Procédé aseptique : L'équipement automatisé doit être utilisé uniquement dans des conditions qui garantissent un traitement aseptique (par exemple, validation des procédés de nettoyage, stérilisation de matériels réutilisables en contact avec le produit, vérifications appropriées de l'intégrité de l'équipement, au moyen par exemple d'un test de maintien de pression ou d'étanchéité, etc.).
- 17.22.- La documentation des lots et l'enregistrement de la traçabilité doivent être conservés.

17.3. Personnel

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

17.4. Locaux

- 17.24. Comme expliqué dans le chapitre 9.5.1, la salle dans laquelle un système clos est utilisé doit être au moins de classe D. Le transfert de matériel depuis/vers l'équipement est une étape critique et une procédure validée doit être mise en place pour protéger le produit contre tout risque de contamination.
- 17.25. Le chapitre 9.5.1 explique également les conditions dans lesquelles les systèmes clos peuvent, exceptionnellement, être mis en place dans un environnement contrôlé mais non classé.

17.5. Validation de la production et du procédé

- 17.26. Le moment auquel débute et finit le procédé de fabrication doit être défini, et le rôle et les responsabilités de tous les acteurs concernés aux différents stades du procédé doivent être clairement établis.
- 17.27. Les possibilités de contrôles en cours de procédé peuvent être limitées par les opérations de maintien du système fermé. Dans ce cas, une surveillance en continu des paramètres critiques du procédé et d'autres paramètres d'entrée qui affectent la qualité du produit (tels

qu'identifiés dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) doit être assurée si elle est techniquement possible. Dans le cas où la surveillance en continu n'est pas techniquement possible, il faut assurer une surveillance à intervalles appropriés au regard de la criticité du paramètre et des risques associés. Les données sur les paramètres du procédé doivent être conservées dans les dossiers des lots.

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

17.6. Personne qualifiée et certification des lots

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

Glossaire

1. **Médicament de thérapie innovante (MTI) :** médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique et produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini dans l'article 2 du règlement sur les MTI.
2. **Animaux**
 - **Animal fondateur :** animal à partir duquel ont été initialement élevés les animaux sources/donneurs.
 - **Exempts de micro-organisme pathogène spécifiés (SPF) :** Matières animales (par exemple, embryons ou cultures cellulaires de poulet) utilisées pour la production ou le contrôle de la qualité des MTI et dérivées de groupes (par exemple, cheptels ou troupeaux) d'animaux exempts d'organisme pathogène spécifié. Ces cheptels ou troupeaux sont définis comme étant des animaux partageant un environnement commun et ayant leurs propres soigneurs qui ne sont pas en contact avec des groupes non SPF.
3. **Sas :** espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.
4. **Zone :** une « zone » est un espace. Un ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiple et possédant un système de traitement de l'air commun, est considéré comme une seule zone.
 - **Zone d'atmosphère contrôlée :** zone conçue, entretenue et contrôlée dans le but d'empêcher toute contamination particulière et microbiologique. Les références à la qualification des zones d'atmosphère contrôlée et des dispositifs d'air contrôlé sont indiquées dans la série de normes ISO 14644.
 - *Zone critique d'atmosphère contrôlée :* zone dans laquelle le produit est exposé à son environnement.
 - *Environnement immédiat :* environnement à proximité immédiate d'une zone critique d'atmosphère contrôlée.
 - **Zone de confinement :** zone construite et utilisée (et équipée d'un système de gestion et de filtration d'air approprié) de façon à empêcher toute contamination de l'environnement extérieur par des agents biologiques depuis l'intérieur de la zone.
 - **Zone séparée :** zone séparée à l'intérieur du site de fabrication qui nécessite une zone de cryoconservation séparée, une chaîne de production séparée équipée d'un système de traitement de l'air séparé, des restrictions de mouvement du personnel et des équipements (sans mesures de décontamination appropriées) et des équipements dédiés réservés exclusivement à la production d'un type de produit au profil de risque spécifique.
5. **Produit en vrac :** produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

6. **Campagne de fabrication** : fabrication d'une série de lots d'un même produit en séquence, pendant une période de temps donnée, suivie d'un respect strict des mesures de contrôle préétablies avant de passer à un autre produit. L'utilisation du même équipement pour différents produits est possible, à condition de prendre des mesures de contrôle appropriées.
7. **Banque de cellules**
- **Système de banque de cellules** : un système de banque de cellules est un système dans lequel des lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture à partir de cellules issues de la même banque de cellules mère. Plusieurs contenants de la banque de cellules mère servent à préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules doit être validé pour un nombre de passages ou un nombre de doublements de population au-delà de ce qui est réalisé durant la production de routine.
 - **Banque de cellules mère (MCB)** : aliquote d'un pool unique de cellules (entièrement caractérisées) réparties dans des contenants lors d'une opération unique, traitées ensemble de sorte à garantir leur uniformité et conservées de sorte à garantir leur stabilité. De la banque de cellules mère sont issues toutes les banques de cellules de travail.
 - **Banque de cellules de travail (WCB)** : pool de cellules dérivées par culture de la banque de cellules mère et destinées à la préparation des cultures cellulaires de production.
8. **Stock de cellules** : cellules primaires amplifiées jusqu'à obtention d'un nombre donné de cellules à aliquoter et utilisées comme matière de départ pour la production d'un nombre limité de lots de MTI à base de cellule.
9. **Salle d'atmosphère contrôlée** : salle conçue, entretenue et contrôlée dans le but d'empêcher toute contamination particulaire et microbiologique des produits. Cette salle est dédiée et satisfait toujours aux critères appropriés de classification de propreté de l'air.
10. **Validation du nettoyage** : Voir chapitre 10.2
11. **Vérification du nettoyage** : collecte de la preuve, par une analyse appropriée après chaque lot/campagne, visant à démontrer que les contaminants, les résidus du produit précédent ou les agents nettoyants ont été réduits au-dessous d'un seuil prédéfini.
12. **Système clos** : système de traitement conçu et utilisé de façon à éviter que le produit ou le matériel soit exposé à l'environnement de la salle. Les matériels peuvent être introduits dans un système clos, mais tout ajout doit être fait de façon à éviter l'exposition du produit à l'environnement de la salle (par exemple, grâce à des raccords stériles ou des systèmes de fusion).

Il peut être nécessaire d'ouvrir un système clos (par exemple, pour installer un filtre ou réaliser une connexion), mais il doit retrouver son statut de système clos grâce à une opération de décontamination ou de stérilisation avant de l'utiliser.

- 13. Isolateur** : unité décontaminée alimentée avec une qualité d'air de classe A (ISO 4.8) ou supérieure, qui offre un isolement continu et sans faille de son environnement intérieur par rapport à l'environnement extérieur (c'est-à-dire, du personnel et de l'air présent dans l'environnement immédiat d'atmosphère contrôlée).
- 14. Personne qualifiée (PQ)** : Lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L.5124-2 du CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L.5124-1 du CSP ou personne répondant aux exigences de l'avant dernier alinéa de l'article R5124-16 du CSP exerçant dans un établissement pharmaceutique visé à l'article L5124-9-1 du CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.
- **Concernant les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP)**, la personne responsable ainsi que la personne responsable intérimaire, mentionnées à l'article R.4211-37 du code de la santé publique, exercent les fonctions dévolues au pharmacien responsable dans l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Le responsable des activités de site ainsi que le responsable des activités de site intérimaire, mentionnés à l'article R.4211-37 du code de la santé publique, exercent les fonctions dévolues au pharmacien délégué.
 - **Concernant les médicaments de thérapie innovante expérimentaux fabriqués dans les établissements de santé**, la personne qualifiée correspond à la personne responsable, la personne responsable intérimaire. Le responsable des activités ou le responsable intérimaire des activités visées à l'article R.4211-55 exercent les fonctions de pharmaciens délégués.
- 15. Produit intermédiaire** : produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit en vrac.
- 16. Ordre de fabrication** : document contenant la demande du promoteur pour la fabrication d'un produit donné. Le document ne doit comporter aucune ambiguïté et se référer au dossier de spécifications du produit ainsi qu'au protocole de l'essai clinique approprié.
- 17. Dossier de spécifications du produit** : dossier contenant, ou faisant référence à des fichiers contenant, les spécifications, instructions et autres informations nécessaires à la fabrication d'un médicament expérimental et à la certification des lots. Le contenu spécifique de ce dossier est détaillé dans chapitre le 6.2.
- 18. Qualification des locaux et des équipements** : voir chapitre 10.1.
- 19. Qualification des fournisseurs** : processus conçu pour garantir l'adéquation des fournisseurs. La qualification des fournisseurs peut s'effectuer de différentes manières, (par exemple par le biais de questionnaires de qualité, d'audits, etc.).
- 20. Matières premières** : La définition de matières premières est prévue dans la partie IV de l'Annexe de la Directive 2001/83/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

21. Statut d'une salle :

- **Au repos** : état dans lequel tous les systèmes de traitement de l'air et les installations sont en fonctionnement, mais sans personnel et avec des équipements non utilisés. Les limites particulières pour l'état au repos doivent être atteintes après un bref temps d'épuration d'environ 15 à 20 minutes après la fin des opérations.
- **En activité** : état dans lequel tous les équipements et installations fonctionnent et le personnel travaille conformément au procédé de fabrication.

22. Lot de semences

- **Système de lots de semence** : un système de lots de semence est un système selon lequel des lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un nombre de passages donné. Pour la production de routine, un lot de semence de travail est préparé à partir d'un lot de semence primaire. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et n'a pas subi plus de passages depuis le lot de semence primaire que le nombre jugé satisfaisant par les études cliniques du point de vue de la sécurité et de l'efficacité. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont consignés.
- **Lot de semence primaire** : culture d'un micro-organisme (virus ou bactérie) prélevé dans une même source en vrac et répartie dans des contenants lors d'une opération unique de sorte à garantir leur uniformité, empêcher une contamination et garantir leur stabilité.
- **Lot de semence de travail** : culture d'un micro-organisme (virus ou bactérie) dérivé d'un lot de semence primaire et destiné à être utilisée en production.

23. Manipulation substantielle : les critères d'une manipulation substantielle sont définis à l'article 2, point 1 du règlement (UE) n° 1394/2007. Le document de réflexion sur la classification des médicaments de thérapie innovante fournit d'autres conseils sur leur application. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp).

24. Matières premières de départ : La définition de matières premières de départ est prévue dans la partie IV de l'Annexe de la Directive 2001/83/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.