

ANNEXE

Annexe 13 - Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux

INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 63, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement (UE) n°536/2014¹.

Ces lignes directrices précisent le règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017, complétant le règlement (UE) n° 536/2014, relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain et fixant les modalités d'inspection² ayant pour base juridique l'article 63, paragraphe 1, premier alinéa, du règlement (UE) n° 536/2014.

Les présentes lignes directrices mettent en place des outils appropriés pour traiter les questions spécifiques aux médicaments expérimentaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication. Ces outils sont flexibles afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces lignes directrices sont également appropriées au stade de développement du produit.

Un médicament expérimental est défini à l'article 2, paragraphe 5, du règlement (UE) n° 536/2014, comme un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique. La fabrication est définie à l'article 2, paragraphe 24, dudit règlement comme la fabrication totale ou partielle, ainsi que les différents processus de division en lots, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la mise en insu).

L'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 prévoit que les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués en appliquant des pratiques de fabrication garantissant leur qualité afin d'assurer la sécurité des participants et de veiller à la fiabilité et à la robustesse des données cliniques obtenues lors de l'essai clinique (ci-après dénommées « bonnes pratiques de fabrication »).

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux sont établies dans le règlement délégué (UE) 2017/1569 et dans les présentes lignes directrices.

De plus, si applicable, les fabricants et les autorités compétentes doivent également prendre en compte les lignes directrices détaillées visées à l'article 47, deuxième alinéa, de la Directive 2001/83/CE³ publiées par la Commission dans le « Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et des médicaments expérimentaux » (BPF) (EudraLex, Volume 4). Des exemples de dispositions applicables de ce Guide des BPF à des médicaments expérimentaux, qui ne sont pas spécifiquement mentionnées dans les présentes lignes directrices se trouvent partie I, chapitres 2 et 6, et partie III du Guide des BPF.

En ce qui concerne la partie II du Guide des BPF, il convient de noter que le règlement (UE) n° 536/2014 n'établit aucune exigence relative aux bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives des médicaments expérimentaux. Toutefois, si un essai clinique doit être utilisé pour l'obtention d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, la partie II du Guide des BPF doit être prise en compte.

¹ 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 L 158 du 27.5.2014, p. 1).

² Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection (JO L 238/12 du 16.09.2017).

³ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

Les procédures doivent être souples afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer, et adaptées au stade de développement du produit.

Dans les essais cliniques, il peut y avoir un risque supplémentaire pour les participants par rapport aux patients traités avec des médicaments autorisés. L'application de bonnes pratiques de fabrication à la production et à l'importation de médicaments expérimentaux est destinée à garantir, d'une part, que les personnes qui se prêtent à l'essai clinique ne sont pas soumises à des risques excessifs et, d'autre part, que les résultats des essais cliniques ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. De même, elle vise à assurer l'uniformité entre les lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le même essai clinique ou dans des essais cliniques différents, et que les changements apportés pendant la mise au point du médicament expérimental sont correctement documentés et justifiés.

La fabrication des médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité supplémentaire par rapport à celle des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en raison de l'absence de procédés stables en production, de la diversité de conception des essais cliniques, des modes de conditionnement correspondants. Les procédures de randomisation et de mise en insu ajoutent à cette complexité un risque accru de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et à la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs possible d'utiliser des médicaments autorisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés. Face à toutes ces difficultés, une parfaite connaissance et une formation adaptée à l'application des bonnes pratiques de fabrication à la production et au contrôle des médicaments expérimentaux est donc indispensable pour le personnel. La complexité accrue des opérations de fabrication nécessite un système qualité extrêmement efficace.

Pour que les fabricants puissent appliquer et respecter les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, une coopération entre les fabricants et les promoteurs d'essais cliniques est requise. Cette coopération doit être décrite dans un contrat entre le promoteur et le fabricant, ainsi qu'il est indiqué au considérant 4 du règlement délégué (UE) 2017/1569.

1. CHAMP D'APPLICATION

Les présentes lignes directrices s'appliquent à la fabrication ou l'importation de médicaments expérimentaux à usage humain.

Pour les médicaments expérimentaux de thérapie innovante, l'article 16 du règlement délégué (UE) 2017/1569 dispose que les exigences des bonnes pratiques de fabrication doivent être adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces produits, conformément à une approche basée sur les risques et aux bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments de thérapie innovante autorisés. Ces adaptations sont abordées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. Par conséquent, les présentes lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain ne s'appliquent pas à la fabrication ou à l'importation de médicaments expérimentaux de thérapie innovante.

La reconstitution d'un médicament expérimental n'est pas considérée comme relevant de la fabrication et n'est donc pas couverte par la présente ligne directrice.

La reconstitution s'entend comme la simple opération de dissolution ou de dispersion du médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête à l'essai clinique, ou de dilution ou de mélange du médicament avec d'autres substances utilisées en tant que véhicule dans le but de l'administrer.

La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs composants, dont la substance active, dans le but de fabriquer le médicament expérimental. Une opération ne peut être définie comme une reconstitution que pour un médicament expérimental déjà fabriqué.

L'opération de reconstitution doit être effectuée de manière la plus rapprochée possible de l'administration et doit être définie dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai clinique et dans le protocole de recherche disponible sur le lieu de l'essai.

Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux opérations visées à l'article 61, paragraphe 5, du règlement (UE) n° 36/2014. Les États membres doivent soumettre ces opérations à des exigences appropriées et proportionnées afin de garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

2. SYSTEME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

Le système qualité pharmaceutique exigé du fabricant conformément à l'article 5 du règlement délégué (UE) 2017/1569, conçu, mis en place et vérifié par le fabricant doit être décrit dans des procédures écrites en tenant compte du chapitre 1 de la partie I du Guide des BPF, tel qu'applicable aux médicaments expérimentaux.

Les spécifications du produit et ses instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement mais il convient de veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications qui doivent être documentées et conservées. Tous les écarts par rapport aux spécifications prédéfinies et aux instructions doivent être enregistrés, faire l'objet d'une enquête ainsi que de mesures correctives et préventives si nécessaire.

La sélection, la qualification, l'agrément des fournisseurs de matières premières et leurs maintiens, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentées en tant que partie intégrante du système qualité pharmaceutique pour garantir l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement et la protéger contre le risque de produits falsifiés. Le niveau de la surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament expérimental. Les preuves d'agrément de chaque fournisseur et de chaque matière première doivent être documentées et conservées.

2.1. Dossier de spécification du médicament expérimental

Le dossier de spécification des médicaments, à la lumière de l'article 2, paragraphe 3, du règlement délégué (UE) 2017/1569, rassemble et contient tous les documents de référence essentiels pour garantir que les médicaments expérimentaux sont fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux et à l'autorisation d'essai clinique. Le dossier de spécification des médicaments expérimentaux est l'un des éléments essentiels du système qualité pharmaceutique.

Les rubriques applicables du dossier de spécifications doivent être disponibles au démarrage de la fabrication du premier lot de médicaments expérimentaux pour un essai clinique.

Le dossier de spécifications du médicament doit être continuellement mis à jour, au fur et à mesure de la poursuite du développement du produit, et doit faire référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document. Il doit comprendre ou faire référence au moins aux documents suivants :

- i. Les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, articles de conditionnement, produits intermédiaires, produits vrac et produits finis ;
- ii. Les méthodes de fabrication ;
- iii. Les contrôles en cours de fabrication et leurs méthodes ;
- iv. Un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- v. Les autorisations et les amendements de l'essai clinique concerné, les protocoles et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- vi. Les contrats conclus entre les donneurs d'ordres et les sous-traitants, le cas échéant ;
- vii. Le programme des études de stabilité et les rapports correspondants ;
- viii. Les détails des plans de prélèvement et mesures prises pour les échantillons de référence et échantillon modèle ;
- ix. Les conditions de stockage et de transport ;
- x. Les détails de la chaîne d'approvisionnement, mentionnant les sites de fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et les sites de contrôle pour les médicaments expérimentaux, de préférence sous la forme d'un schéma.

La présente liste n'est ni exhaustive ni limitative.

Le contenu du dossier de spécifications varie en fonction du produit et du stade de développement.

Si différentes étapes de fabrication sont effectuées en différents lieux sous la responsabilité de différentes personnes qualifiées, il est possible de conserver des dossiers limités à des informations relatives aux activités réalisées sur chaque site. Le site de fabrication doit avoir accès à la documentation nécessaire du dossier de spécification du produit y compris les changements, afin de permettre la réalisation des activités correspondantes.

3. PERSONNEL

Les exigences en matière de personnel sont définies à l'article 6 du règlement délégué (UE) 2017/1569. Le chapitre 2 de la partie 1 du Guide des BPF doit également être pris en considération.

Toutes les personnes impliquées dans la fabrication, l'importation, le stockage ou la manutention de médicaments expérimentaux doivent être correctement formées aux exigences spécifiques propres à ce type de produits.

Même dans les cas où le personnel impliqué dans la fabrication ou l'importation de médicaments expérimentaux est en petit nombre, il doit y avoir, pour chaque lot, des personnes distinctes responsables de la production et du contrôle de la qualité.

La personne qualifiée doit satisfaire aux conditions de qualification énoncées à l'article 49, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE ainsi qu'à l'article 61, paragraphe 2, point b), du règlement (UE) n° 536/2014.

Les responsabilités de la personne qualifiée sont définies à l'article 62 du règlement (UE) n° 536/2014 et précisées à l'article 12 du règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission.

La personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini de médicaments expérimentaux utilisés dans l'essai clinique doit veiller à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication. La personne qualifiée doit également avoir des connaissances approfondies du développement pharmaceutique, des procédures relatives à l'essai clinique et de la chaîne d'approvisionnement du lot concerné.

4. LOCAUX ET MATERIEL

La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours complètement connus, il convient de minimiser tous les risques de contamination croisée. La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature de ces risques et tenir compte des principes de gestion du risque qualité détaillé dans la partie I, chapitres 3 et 5, du Guide des BPF. La production par campagne doit être considérée, le cas échéant. Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative au choix du produit de nettoyage.

Un processus de gestion des risques qualité, qui inclut une évaluation de l'activité et de la toxicité, doit être utilisé pour évaluer et contrôler les risques de contamination croisée dus aux médicaments expérimentaux fabriqués. Les facteurs qui doivent être pris en considération incluent :

- i. La conception et l'utilisation de l'atelier et de l'équipement ;
- ii. Les flux de personnel et de matières ;
- iii. Les contrôles microbiologiques ;
- iv. Les caractéristiques physico-chimiques de la substance active ;
- v. Les caractéristiques du procédé ;
- vi. Le procédé de nettoyage ;
- vii. La capacité analytique au regard des limites établies à partir de l'évaluation des médicaments expérimentaux.

Les locaux et les équipements doivent être qualifiés conformément à l'annexe 15 du Guide des BPF.

5. DOCUMENTATION

La documentation doit être générée et contrôlée conformément aux principes décrits dans la partie I, chapitre 4, du Guide des BPF. La durée de conservation des instructions et enregistrements nécessaires pour démontrer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication doit être définie selon le type de document, tout en respectant l'obligation prévue à l'article 8 du règlement délégué (UE) 2017/1569, le cas échéant. Conformément à l'article 8, paragraphe 1, du règlement délégué susmentionné, la documentation doit être cohérente avec le dossier de spécification du produit. Les documents qui font partie du dossier de spécifications du produit doivent être conservés pendant une période d'au moins 5 ans, comme prévu par l'article 8, paragraphe 3, du règlement délégué.

Le promoteur a des responsabilités spécifiques en matière de conservation des documents du dossier permanent de l'essai clinique conformément à l'article 58 du règlement (UE) n° 536/2014 et il est tenu de conserver ces documents pour une période d'au moins 25 ans après la fin de l'essai. Si le fabricant et le promoteur sont des entités différentes, le promoteur doit prendre des dispositions appropriées avec le fabricant pour répondre à l'obligation du promoteur de conserver le dossier permanent de l'essai clinique. Les dispositions pour la conservation de ces documents et le type de documents à conserver doivent être définies dans un contrat écrit entre le promoteur et le fabricant.

5.1. Spécifications et instructions

Les spécifications des matières premières, des articles de conditionnement primaires, des produits intermédiaires, des produits vrac et des produits finis, les formules de fabrication et les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi complètes que possible, compte-tenu du dernier état des connaissances. Ces spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des évolutions concernant les exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document. Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite qui doit prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la qualité du produit notamment la stabilité et la bioéquivalence. Le processus d'approbation des instructions et de leurs modifications doit inclure le personnel responsable ou compétent en la matière du site de fabrication.

Les raisons de ces modifications doivent être enregistrées et les conséquences que pourraient avoir de telles modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours doivent être étudiées et documentées.

5.2. Commande

Le fabricant doit conserver la commande de médicament expérimental dans le dossier de lot. La commande peut concerner la fabrication et/ou le conditionnement et/ou la distribution d'un certain nombre d'unités et doit être passée au fabricant par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être formulée par écrit, bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques, et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence au dossier de spécification du médicament et au protocole de l'essai clinique correspondant le cas échéant.

5.3. Formules de fabrication et instructions de fabrication

Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement, il existe des instructions écrites claires et adéquates ainsi que des enregistrements écrits élaborés sur la base des informations spécifiques à l'essai clinique détaillées dans le dossier de spécifications du médicament. Les enregistrements sont particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la fabrication de routine, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée.

Les informations pertinentes figurant dans le dossier de spécification du médicament doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la production, au conditionnement, au contrôle de la qualité, au stockage, y compris les conditions de stockage.

5.4. Instructions de conditionnement

Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour chaque personne qui se prête à l'essai clinique. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement. Il doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Une réconciliation doit être établie pour s'assurer que les bonnes quantités pour chaque produit ont été utilisées à chaque étape des opérations.

Des procédures doivent décrire les spécifications, le mode d'obtention, les tests, les modes de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation

utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Les enregistrements correspondants doivent être conservés.

5.5. Dossiers de lot

Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toute modification apportée, doivent figurer dans ces enregistrements de même que les écarts par rapport aux exigences prédéfinies qui doivent être documentés.

Les dossiers de fabrication de lots doivent être conservés par le fabricant pendant 5 ans au moins après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé comme prévu à l'article 8, paragraphe 3, du règlement délégué (UE) 2017/1569.

6. PRODUCTION

6.1. Articles de conditionnement

Les spécifications et les opérations de contrôle de la qualité doivent inclure des mesures destinées à prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.

6.2. Opérations de fabrication

Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Le personnel aux postes clés doit faire preuve d'une grande vigilance pour établir les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés doivent être justifiés en fonction des connaissances disponibles.

Conformément à l'article 9, paragraphe 3, du règlement délégué (UE) 2017/1569, le procédé de fabrication peut ne pas être validé de façon aussi étendue que pour une production de routine, mais doit être validé dans son intégralité, dans la mesure du possible, en prenant en compte le stade de développement du médicament. La validation doit être documentée conformément aux exigences détaillées dans l'annexe 15 du Guide des BPF. L'article 9, paragraphe 3 du règlement délégué susmentionné précise également que le fabricant doit définir les étapes du procédé permettant d'assurer la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

Afin d'éviter les contaminations croisées, des procédures de nettoyage écrites et des méthodes d'analyse destinées à vérifier le procédé de nettoyage doivent être disponibles.

Pour les médicaments stériles, la validation des procédés de stérilisation doit répondre aux mêmes normes que pour des médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché et doit prendre en compte les principes pour la fabrication des médicaments stériles détaillés dans la LD 1 du Guide des BPF. De même, le cas échéant, l'élimination / inactivation des virus et autres impuretés d'origine biologique doit être démontrée, afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies et des produits biologiques en suivant les principes scientifiques et techniques définis dans les guides disponibles dans ce domaine.

La validation des procédés de fabrication aseptique présente des difficultés particulières lorsque les lots sont de petite taille. Dans de tels cas, le nombre d'unités remplies lors de la

validation peut correspondre au nombre maximum d'unités remplies lors de la production. Lorsque cela est possible et compatible avec l'essai de simulation du procédé, un plus grand nombre d'unités pourra être rempli avec le milieu de culture afin de conforter les résultats obtenus. Le remplissage et la fermeture sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées, très délicates, qui risquent de compromettre les conditions d'asepsie. La formation du personnel et la validation de la technique aseptique de chaque opérateur doivent donc faire l'objet d'une attention accrue.

6.3. Modification des médicaments utilisés comme référence

Si un médicament doit subir des modifications, des données doivent être disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques de qualité initiales du médicament.

La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne pas être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent n'offrant pas une protection équivalente ou n'étant pas compatible avec le médicament. Il appartient au promoteur, ou à une personne agissant pour son compte, en fonction de la nature du produit, des caractéristiques du conditionnement, des conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis, de déterminer une date de re-contrôle appropriée. Cette date fait l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine. La date de péremption et la durée de l'essai clinique doivent être compatibles.

Un échantillon de référence du médicament utilisé comme référence, qui a été reconditionné ou masqué pour mise en insu, doit être prélevé à une étape représentative du traitement supplémentaire effectué, et conservé, car le traitement supplémentaire pourrait avoir un impact sur la stabilité ou être nécessaire à des fins d'identification pour mener une investigation liée à un défaut qualité qui ne serait pas couvert par l'échantillon commercial conservé.

6.4. Opérations de mise en insu

Lors de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. Dans le cas où le fabricant a la responsabilité de la genèse des codes de randomisation, il fournit les informations nécessaires à la levée de l'insu par les responsables appropriés du site qui réalise l'essai clinique avant que les médicaments expérimentaux ne soient distribués.

Lorsque des produits sont mis en insu, la date de péremption attribuée doit correspondre à la date du produit ayant la péremption la plus courte de façon à maintenir l'insu.

6.5. Conditionnement

Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de mélange doit être minimisé par l'utilisation de procédures appropriées, d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel. La documentation doit être suffisante pour démontrer qu'une séparation appropriée a été maintenue au cours de toutes les opérations de conditionnement.

Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux peuvent être plus complexes, et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs également plus difficiles à détecter que pour les médicaments commercialisés, en particulier lorsque des produits, mis en insu, et d'apparences similaires sont utilisés. Les précautions pour éviter

les erreurs d'étiquetage tels que la réconciliation, le vide de ligne, les contrôles en cours effectués par du personnel dûment formé, doivent être renforcées en conséquence.

Le conditionnement doit garantir que le médicament expérimental reste en bon état durant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération du conditionnement extérieur pendant le transport doit être facilement décelable.

Les opérations de reconditionnement peuvent être effectuées par du personnel habilité dans un hôpital, une clinique ou un centre de santé satisfaisant aux exigences de l'article 61, paragraphe 5, point a), du règlement (UE) n° 536/2014.

6.6. Étiquetage

L'étiquetage des médicaments expérimentaux doit être conforme aux exigences des articles 66, 67, 68 et 69 du règlement (UE) n° 536/2014. Une liste des informations devant figurer sur l'étiquette figure à l'annexe VI dudit règlement. L'étiquetage doit être réalisé dans un site de fabrication autorisé et conforme aux exigences de l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014.

S'il est nécessaire de modifier la date de péremption, une étiquette supplémentaire doit être apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire doit indiquer la nouvelle date d'expiration et rappeler le numéro de lot de fabrication et le numéro de référence de l'essai clinique. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date mais pas le numéro de lot initial.

L'opération de ré-étiquetage doit être effectuée par du personnel dûment formé, conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication et aux modes opératoires spécifiques et doit être vérifiée par une deuxième personne. Ce ré-étiquetage doit être dûment documenté dans le dossier de lot. Afin d'éviter les erreurs, l'activité de ré-étiquetage doit être assurée dans un espace séparé des autres activités. Un vide de ligne en début et en fin d'activité doit être effectué ainsi qu'une réconciliation des étiquettes. Les écarts constatés lors de la réconciliation doivent faire l'objet d'une investigation et être considérés avant la libération de lot.

L'opération de ré-étiquetage peut être effectuée par le personnel habilité d'un hôpital, d'une clinique ou d'un centre de santé satisfaisant aux exigences de l'article 61, paragraphe 5, point a), du règlement (UE) n° 536/2014.

7. CONTRÔLE DE LA QUALITE

Conformément à l'article 10 du règlement délégué (UE) 2017/1569, le fabricant est tenu d'établir et de tenir à jour un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir que chaque lot satisfait aux spécifications approuvées au moment de l'essai.

Le contrôle de la qualité du médicament expérimental, y compris le médicament utilisé comme référence, doit être effectué conformément aux informations soumises dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, tel qu'il a été autorisé par l'État membre concerné conformément à l'article 25 du règlement (UE) n° 536/2014.

L'efficacité de la mise en insu doit être vérifiée et enregistrée.

La durée de conservation des échantillons des médicaments expérimentaux doit satisfaire aux exigences de l'article 11 du règlement délégué (UE) 2017/1569.

Les échantillons sont conservés dans un double objectif : d'abord pour fournir un échantillon pour les futurs contrôles analytiques et, ensuite, pour conserver un spécimen du médicament expérimental fini qui peut être utilisé dans le cadre d'une enquête d'un défaut de qualité du produit. Deux catégories d'échantillons peuvent ainsi être identifiées :

- Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (celles nécessitant, par exemple, un contrôle analytique et une libération), ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant, doivent être conservés ;
- Echantillon modèle : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produits sont conditionnées pour différentes destinations ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans conserver en double les échantillons.

Dans le cas des échantillons modèles, il est acceptable de conserver les informations concernant le conditionnement final sous la forme d'enregistrements écrits, photographiques ou électroniques à condition que de tels enregistrements fournissent des informations suffisantes, par exemple les modèles de conditionnement, d'étiquetage et tout document d'accompagnement éventuel permettant les enquêtes liées à l'utilisation du produit. En cas d'enregistrement électronique, le système doit être conforme aux exigences de l'annexe 11 du Guide des BPF.

Dans le cas où les échantillons de référence et les échantillons modèles sont présentés de manière identique, c'est-à-dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final, les échantillons modèles et les échantillons de référence peuvent être considérés comme interchangeables.

Les échantillons ne sont pas exigés dans le cas d'un médicament expérimental qui est un médicament utilisé comme référence, non masqué, dans son emballage d'origine et provenant d'un site d'approvisionnement autorisé de l'Union européenne ou d'un produit qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité nationale compétente au sein de l'Union européenne ou par la Commission européenne.

Les échantillons sont conservés dans des locaux définis dans un contrat entre le promoteur et le(s) fabricant(s) et doivent être facilement accessibles pour les autorités compétentes.

Les échantillons de référence du produit fini sont conservés, dans des conditions de stockage définies, dans l'Union européenne ou dans un pays tiers, dans le cas où des accords appropriés existent entre l'Union européenne et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament expérimental applique des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles définies par l'Union européenne. Dans des circonstances exceptionnelles, les échantillons de référence du produit fini peuvent être conservés par le fabricant dans un autre pays tiers. Ce cas doit être justifié et documenté dans un contrat entre le promoteur, l'importateur dans l'Union européenne, et le fabricant du pays tiers.

L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour effectuer, à deux reprises au minimum, tous les tests d'attributs qualité produit critiques tels que définis dans le dossier du médicament expérimental autorisé par l'État membre. Toute exception à cette règle doit être justifiée et approuvée par l'autorité nationale compétente.

8. LIBERATION DES LOTS

La libération des lots de médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que la personne qualifiée n'a pas certifié conformément à l'article 62, paragraphe 1, du règlement (UE) n°

536/2014, que les exigences de l'article 63, paragraphes 1 et 3 du règlement (UE) n° 536/2014 et celles énoncées à l'article 12 du règlement délégué (UE) 2017/1569 sont remplies.

Les obligations de la personne qualifiée relatives aux médicaments expérimentaux dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence ci-dessous :

- i. Produit fabriqué au sein de l'Union européenne mais non soumis à une autorisation de mise sur le marché européenne : les obligations sont définies à l'article 62 du règlement (UE) n° 536/2014 et à l'article 12, paragraphe 1, point a), du règlement délégué (UE) 2017/1569 ;
- ii. Produit provenant de l'Union européenne, en conformité avec l'article 80, point b), de la directive 2001/83/CE, et soumis à une autorisation de mise sur le marché octroyée par une autorité compétente de l'Union européenne, quelle que soit son origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du i. Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits sont conformes à l'autorisation de l'essai clinique et à toute autre processus ultérieur effectué par le fabricant visant à la mise en insu et aux modalités de conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques ;
- iii. Produit directement importé d'un pays tiers : les obligations sont celles définies à l'article 62 du règlement (UE) n° 536/2014 et à l'article 12, paragraphe 1, point b) du règlement délégué (UE) 2017/1569. Dans le cas où les médicaments expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à des accords conclus entre l'Union européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) les normes équivalentes de bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés pour les médicaments expérimentaux. En l'absence d'un accord de reconnaissance mutuelle, la personne qualifiée s'assure, par une bonne connaissance du système qualité mis en place par le fabricant, que des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication sont appliquées. La connaissance de ce système s'acquiert normalement par le biais d'un audit du système qualité mis en place par le fabricant. Dans les deux cas, la personne qualifiée pourra alors certifier les lots, sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers, et documentera le rationnel de la certification.

Les informations contenues dans le dossier de spécification du produit doivent servir de base pour évaluer la conformité de la certification et de la libération d'un lot donné par la personne qualifiée et doivent dès lors lui être accessibles.

L'évaluation de chaque lot par la personne qualifiée en vue de sa certification avant sa libération doit tenir compte des principes détaillés dans l'annexe 16 du Guide des BPF et inclut, le cas échéant les documents suivants :

- i Les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les résultats de contrôle en cours et les comptes rendus d'acceptation démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécifications du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou test additionnel réalisé ; ils sont constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système qualité ;
- ii Les conditions de production ;
- iii Les enregistrements des opérations de nettoyage ;
- iv Les informations concernant la qualification des locaux et des équipements et la validation des procédés et des méthodes ;
- v Les résultats de l'examen des produits conditionnés ;

- vi Le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après importation ;
- vii Les plans et rapports de stabilité ;
- viii Les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition ;
- ix Les rapports d'audits relatifs au système qualité adopté par le fabricant ;
- x Les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays tiers ;
- xi Le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication ;
- xii La vérification de la chaîne d'approvisionnement, y compris la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et le contrôle qualité des médicaments expérimentaux ;
- xiii Tout facteur dont aura connaissance la personne qualifiée qui concerne la qualité du lot.

La pertinence des éléments susmentionnés varie selon le pays d'origine du produit, le fabricant, le statut du médicament (avec ou sans une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne ou dans un pays tiers), et sa phase de développement.

Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites différents, sous la responsabilité de différentes personnes qualifiées, la répartition des responsabilités entre les personnes qualifiées en ce qui concerne la conformité d'un lot doit être définie dans un document formellement accepté par toutes les parties.

Si nécessaire pour appuyer la certification, le pharmacien responsable ou la personne qualifiée dans un Etat membre de l'Union européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE doit s'assurer que les médicaments expérimentaux ont été entreposés et transportés dans des conditions permettant de maintenir la qualité du produit et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement. Ce peut être le cas des produits avec une date de péremption courte expédiés avant la certification finale par la personne qualifiée ou quand le retour de médicaments expérimentaux vers un fabricant autorisé est envisagé pour une opération de ré-étiquetage ou de reconditionnement

La personne qualifiée ou le pharmacien responsable n'est pas tenu de certifier le reconditionnement ou le ré-étiquetage lorsque ces opérations sont réalisées conformément à l'article 61, paragraphe 5, point a) du règlement (UE) n° 536/2014.

Dans le cas où le promoteur délègue au fabricant la libération, en plus de la certification réalisée par la personne qualifiée, les modalités de cette délégation doivent être définies dans un contrat conclu entre le promoteur et le fabricant. L'autorisation de l'essai clinique concerné et ses amendements doivent être disponibles en tant qu'élément de référence dans le dossier de spécification du médicament et le fabricant doit s'assurer de l'obtention des autorisations de l'essai clinique avant l'expédition pour utilisation des médicaments expérimentaux.

Après certification par la personne qualifiée, les médicaments expérimentaux doivent être stockés et transportés dans des conditions permettant de maintenir la qualité du produit et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement.

9. OPÉRATIONS EXTERNALISÉES

Les activités qui sont externalisées doivent être définies, approuvées et contrôlées par contrat écrit entre le donneur d'ordre et le tiers à qui les activités sont confiées conformément à l'article 13 du règlement délégué (UE) 2017/1569 et les principes détaillés dans le chapitre 7 de la partie I du Guide des BPF.

10. RECLAMATIONS

Des procédures écrites doivent décrire les mesures à prendre dès réception d'une réclamation sur le site de fabrication, de stockage ou d'importation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin de déterminer si elles représentent un potentiel défaut qualité du produit ou d'autres problèmes. Des procédures doivent garantir que le promoteur est en mesure d'évaluer les réclamations afin de déterminer si elles justifient le signalement de violation grave, comme l'exige l'article 52 du règlement (UE) n° 536/2014.

L'enquête relative au défaut de qualité doit être effectuée conformément aux principes décrits en détail dans le chapitre 8 de la partie I du Guide des BPF.

Les conclusions de l'enquête doivent faire l'objet de discussions entre le fabricant et le promoteur, s'ils sont distincts, en temps utile. Cela implique la participation de la personne qualifiée et des personnes responsables de l'essai clinique concerné afin d'évaluer toute incidence éventuelle sur celui-ci, le développement du médicament et sur les personnes qui se prêtent à l'essai.

11. RAPPELS ET RETOURS

11.1. Rappels

Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à consigner ces opérations, conformément à l'article 14 du règlement délégué (UE) 2017/1569 sont établies par le promoteur en collaboration avec le fabricant s'ils sont distincts. Le fabricant, l'investigateur et le représentant du promoteur doivent connaître leurs obligations dans le cadre de la procédure de rappel. La procédure de rappel du médicament expérimental doit être conforme aux principes énoncés dans le chapitre 8 de la partie I du Guide des BPF.

Pour faciliter le rappel, un inventaire détaillé des expéditions réalisées par le fabricant doit être conservé.

11.2. Retours

Les médicaments expérimentaux retournés sont clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet, et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de ces médicaments retournés sont établis et conservés.

11.3. Destruction

Le fabricant ou le représentant du promoteur doivent détruire les médicaments expérimentaux uniquement sur autorisation écrite préalable du promoteur. Les modalités de la destruction des médicaments expérimentaux doivent être décrites dans le protocole. Tout accord entre le promoteur et le fabricant à cet égard doit être défini dans le contrat.

La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés doit être réalisée seulement après réconciliation entre les produits expédiés, les produits utilisés et ceux retournés et après que les écarts constatés entre les quantités des produits mentionnés ci-dessus ont été investigués de façon satisfaisante et que ce bilan comparatif a été accepté.

Les enregistrements des opérations de destruction doivent être conservés et comprendre un certificat daté de destruction ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération destinés au promoteur. Ces documents doivent clairement identifier ou permettre la traçabilité des lots et/ou des numéros de patients inclus dans l'essai clinique concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

GLOSSAIRE DES TERMES UTILISES DANS LA PRESENTE ANNEXE 13

Terme	Définition
Fabrication par campagne	Fabrication d'une série de lots du même produit durant une période de temps donnée, suivie d'une procédure de nettoyage appropriée et validée.
Médicament utilisé comme référence	Médicament expérimental utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique
Date de péremption	Date apposée sur le contenant et/ou les étiquettes d'un médicament expérimental, spécifiant la durée durant laquelle le médicament expérimental est supposé rester à l'intérieur des spécifications établies à péremption s'il est stocké dans des conditions définies et après laquelle il ne doit pas être utilisé.
Commande	Tout acte fait auprès du fabricant demandant la fabrication et/ou le conditionnement et/ou l'expédition d'un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux et émanant du promoteur ou de son représentant.
Randomisation (ou tirage au sort)	Procédé selon lequel est attribué le produit aux participants à l'essai que ce soit dans le groupe de traitement expérimenté ou le groupe contrôle et ce, de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de l'essai clinique.
Date de re-contrôle	Date à laquelle une matière doit être réexaminée pour s'assurer qu'elle est encore apte à être utilisée.
Expédition	Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux.