Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

MAI 2024

Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019, 26 novembre 2020, 29 décembre 2022, 7 août 2023 et 28 mai 2024

Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication

Journal officiel de la République française du 29 janvier 2016, texte 34 sur 188. (NOR : AFSM1600529S)

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

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

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

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

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

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

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

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

Décide :

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

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

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

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

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

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

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

Fait, le 29 décembre 2015

D. MARTIN

Décision du 30 décembre 2016 relative aux bonnes pratiques de fabrication

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

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

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment les articles L. 5125-1 et L.5138-1 et suivants ;

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

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 16 août 2016 ;

Considérant la publication par la Commission européenne de nouvelles annexes au guide européen des bonnes pratiques de fabrication ainsi que des lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

Décide :

Art. 1er. – Les lignes directrices particulières n°15 et 16 intitulées « Qualification et validation » et «Certification par une personne qualifiée et libération des lots » figurant dans la partie « Annexes » du guide de bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 susvisée sont remplacées par les annexes n°15 et 16 telles qu'annexées à la présente décision.

Art. 2. – Il est inséré en partie III de ce même guide, après les « Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot », les lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain, telles qu'annexées à la présente décision.

Art. 3. − Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 30 décembre 2016

D. MARTIN

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 1er : 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

D. MARTIN

Décision du 26 novembre 2020 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication

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

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

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment les articles L. 5121-5 et L.5138-1 et suivants ;

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

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 6 octobre 2020 ;

Considérant la publication par la Commission européenne d'une nouvelle annexe 17 au guide européen des bonnes pratiques de fabrication.

Décide :

Art. 1er. – La ligne directrice particulière n°17 intitulée « Libération paramétrique » figurant dans la partie « Annexes » du guide des bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 modifiée susvisée est remplacée par l'annexe n°17 intitulée « Essai de libération en temps réel et libération paramétrique » telle qu'annexée à la présente décision .

Art. 2. − Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 26 novembre 2020

D.MARTIN

Décision du 29 décembre 2022 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

Vu le 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, et notamment son article 63, paragraphe 1 ;

Vu le 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 pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection, et notamment son chapitre II ;

Vu les lignes directrices détaillées de la Commission européenne du 8 décembre 2017 sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, prises en application du deuxième alinéa de l'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 5121-5 ;

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

Décide :

Art. 1er. – La ligne directrice particulière intitulée « LD.13. Fabrication des médicaments expérimentaux » du Guide de bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 modifiée susvisée est remplacée par l'annexe 13 telle qu'annexée à la présente décision.

Art. 2. - 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 29 décembre 2022

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Décision du 7 août 2023 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

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 ;

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

Vu le 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 pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection ;

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment l'article L. 5121-5 ;

Vu la décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication;

Considérant l'adoption, le 16 février 2022, par la Commission européenne d'une nouvelle annexe 21 au guide des bonnes pratiques de fabrication relative à l'importation de médicaments ;

Décide :

Art. 1er. – Il est ajouté en partie « Annexes » du guide des bonnes pratiques de fabrication tel qu'issu de la décision du 29 décembre 2015 susvisée, l'annexe 21 relative à l'importation de médicaments (humains ou expérimentaux) fabriqués en dehors de l'Union européenne (UE) ou de l'Espace économique européen (EEE), telle qu'annexée à la présente décision.

Art. 2. - 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 7 août 2023

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Décision du 28 mai 2024 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

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 ;

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

Vu la directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ;

Vu le 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 pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection ;

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment son article L. 5121-5 ;

Vu la décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant la publication par la Commission européenne d'une nouvelle version de l'annexe 1 relative à la fabrication des médicaments stériles au guide européen des bonnes pratiques de fabrication ;

Décide :

Art. 1er. – La ligne directrice particulière intitulée « LD.1. Fabrication des médicaments stériles » figurant dans la partie « Annexes » du Guide des bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 modifiée susvisée est remplacée par l'annexe 1 telle qu'annexée à la présente décision.

Art. 2. – Le point 8.123 de l'annexe 1 telle qu'annexée à la présente décision entre en vigueur le 25 août 2024.

Art.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 28 mai 2024

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

TABLE DES MATIERES

PARTIE I	**BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN**	**13**
	PREAMBULE	14
	INTRODUCTION	15
	CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	17
	CHAPITRE 2 : PERSONNEL	23
	CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL	28
	CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	32
	CHAPITRE 5 : PRODUCTION	40
	CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	50
	CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES	56
	CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS, DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS	58
	CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	63
PARTIE II	**BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS**	**64**
	1. Introduction	65
	2. Management de la qualité	66
	3. Personnel	71
	4. Bâtiments et installations	72
	5. Equipements de fabrication	75
	6. Documentation et enregistrements	78
	7. Gestion des matières	81
	8. Production et contrôles en cours de procédé	84
	9. Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires	87
	10. Stockage et distribution	89
	11. Contrôles en laboratoire	90
	12. Validation	91
	13. Maîtrise des modifications	97
	14. Refus et réutilisation des matières	98
	15. Réclamations et rappels	100
	16. Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)	101
	17. Agents, courtiers, negociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs	102
	18. Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation	104
	19. Substances actives utilisées en essais cliniques	107
	20. Glossaire	109

PARTIE III DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION 114

GESTION DU RISQUE QUALITE (ICH Q9) 115

Préambule 115

1. Introduction 116
2. Champs d'application 117
3. Principes de la gestion du risque qualité 117
4. Processus général de gestion du risque qualité 117
5. Méthodologie de gestion du risque 121
6. Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation 122
7. Définitions 123
8. Références 125

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 135

Préambule 135

1. Système qualité pharmaceutique 136
2. Responsabilité de la direction 139
3. Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit 141
4. Amélioration continue du systeme qualité pharmaceutique 146
5. Glossaire 147

EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISEES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT 152

LIGNES DIRECTRICES DU 19 MARS 2015 RELATIVES A L'EVALUATION FORMALISEE DU RISQUE VISANT A DETERMINER LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION APPROPRIEES POUR LES EXCIPIENTS UTILISES DANS LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN 156

PARTIE IV GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SPECIFIQUES AUX MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE 160

1. Introduction 164
2. Approche fondée sur le risque 168
3. Personnel 175
4. Locaux 179
5. Équipements 189
6. Documentation 191
7. Matières premières de départ et matières premières 199
8. Lots de semences et système de banque de cellules 205
9. Production 208
10. Qualification et validation 220
11. Personne qualifiée et libération des lots 228
12. Contrôle de la qualité 236
13. Activités externalisées 242
14. Défauts qualité et rappels de produits 243
15. Mesures de contrôle de l'environnement pour les MTI composés en tout ou partie d'OGM 246
16. Reconstitution du produit après libération des lots 247
17. Production automatisée des MTI 249

Glossaire 252

ANNEXES (Lignes directrices particulières) 256

ANNEXE 1 FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES 257
ANNEXE 1 Table des matières

ANNEXE 1 Sections 1 à 7 258

ANNEXE 1 Section 8 285

ANNEXE 1 Sections 9 à 11 312

ANNEXE 2 FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN 337

LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES 358

LD.4 et LD 5 (Sans objet) 364

ANNEXE 6 FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX 365

ANNEXE 7 FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES 376

LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT 381

LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES 383

LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE 384

ANNEXE 11 SYSTÈMES INFORMATISÉS 386

LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS 391

ANNEXE 13 LIGNES DIRECTRICES RELATIVES AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX 397

ANNEXE 14 FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS 413

ANNEXE 15 QUALIFICATION ET VALIDATION 426

ANNEXE 16 CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS 441

ANNEXE 17 ESSAI DE LIBERATION EN TEMPS REEL ET LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE 453

LD.18 (Sans objet) 458

LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE 459

ANNEXE 21 IMPORTATION DE MEDICAMENTS (HUMAINS ET EXPERIMENTAUX) 464

GLOSSAIRE 468

PARTIE I

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

PRÉAMBULE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

PRINCIPE

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique[1] bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s).

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

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

1.1. La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.

1.2. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. La ligne directrice ICH Q10 est reproduite dans la Partie III du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu de ce chapitre.

1.3. La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement.

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

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

(i) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;

(ii) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ;

(iii) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;

(iv) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;

(v) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;

(vi) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;

(vii) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;

(viii) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;

(ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;

(x) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;

(xi) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;

(xii) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires ;

(xiii) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;

(xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité ;

(xv) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;

(xvi) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;

(xvii) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

1.5. La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique.

1.6. Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.

1.7. Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

(i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;

(ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

(iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats ;
- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- un stockage et des moyens de transport appropriés.

(iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;

(v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

(vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

(vii) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;

(viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;

(ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;

(x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

(xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

CONTROLE DE LA QUALITE

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

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

(ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;

(iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;

(iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;

(v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;

(vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;

(vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;

(viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

REVUE QUALITE DES PRODUITS

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

(i) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;

(ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;

(iii) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;

(iv) Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;

(v) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

(vi) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;

(vii) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;

(viii) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;

(ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;

(x) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;

(xi) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc... ;

(xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

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

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

GESTION DU RISQUE QUALITE

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

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

(i) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;

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

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

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPE

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

GÉNÉRALITÉS

2.1 Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit définir et fournir des ressources adéquates et suffisantes (moyens humains, financiers, matériels, installations et équipements) pour mettre en œuvre et maintenir à jour le système de gestion de la qualité et améliorer continuellement son efficacité. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

2.2 Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle de la qualité, et s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou de l'unité qualité visée par le point 2.5.

2.3 Les membres du personnel occupant des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs missions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.

2.4 La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place afin d'atteindre les objectifs qualité, et que les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'organisation. La direction doit établir une politique qualité décrivant les intentions globales et les orientations de l'entreprise en matière de qualité, et doit s'assurer de l'adéquation et de l'efficacité constante du système qualité pharmaceutique et du respect des BPF en participant à des revues de direction.

POSTES CLES

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

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

a) pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de l'Union européenne, une personne qualifiée doit garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les lois en vigueur dans cet État membre et conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ;[1]

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

Les personnes responsables de ces tâches doivent satisfaire aux exigences de qualification telles qu'établies par l'article 49[2] alinéa 3 de cette directive. Elles doivent être en permanence, et de manière continue, à disposition du titulaire de l'autorisation de fabrication afin d'exercer leurs responsabilités qui peuvent être déléguées uniquement à une (d') autre(s) personne(s) qualifiée(s).

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

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

I. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;

II. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;

III. s'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;

IV. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;

V. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

VI. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins.

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

I. accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;

II. s'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;

---

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

[2] Article 53 de la directive 2001/82/CE

III. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

IV. agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;

V. s’assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;

VI. s’assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

VII. s’assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.

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

2.9 Les responsables de la production, du contrôle de la qualité et, s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou le responsable de l'unité qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité - incluant notamment la conception, la mise en œuvre efficace, le suivi et la maintenance du système qualité pharmaceutique. Cela peut comprendre, sous réserve des dispositions législatives nationales :

I. l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications ;

II. la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;

III. l'hygiène dans l'établissement ;

IV. la validation des procédés ;

V. la formation ;

VI. l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;

VII. l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées liées aux BPF ;

VIII. le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières et des produits ;

IX. l'archivage des dossiers ;

X. le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;

XI. tout examen, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité du produit ;

XII. la participation à des revues de direction sur la performance des procédés, la qualité des produits, le système qualité pharmaceutique et l'engagement en faveur de l'amélioration continue ;

XIII. de s'assurer qu'une procédure efficace de communication est en place afin de remonter les problèmes de qualité en temps utile aux niveaux appropriés de la direction.

FORMATION

2.10 Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.11 A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.

2.12 Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.13 Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent être étroitement encadrées.

2.14 Le système qualité pharmaceutique, et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre, doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

HYGIENE DU PERSONNEL

2.15 Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillage du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

2.16 Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. Après cette première visite médicale, d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

2.17 Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.

2.18 Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

2.19 Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

2.20 Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

2.21 Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

2.22 Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les annexes.

CONSULTANTS

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

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

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

LOCAUX

GÉNÉRALITÉS

3.1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.

3.2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.3. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

3.4. Les locaux doivent être conçus et équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

ZONES DE PRODUCTION

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

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

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

i. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,

ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou

iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

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

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

3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

3.11. Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

3.12. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

3.13. La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

3.14. Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

3.16. Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

3.17. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

ZONES DE STOCKAGE

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

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

3.20. Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage.

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

3.22. Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou contamination croisée.

3.23. Une zone distincte doit être réservée au stockage des matières et produits refusés, rappelés ou retournés.

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

3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments critiques pour la conformité des médicaments et une attention particulière doit être portée à leur stockage en lieu sûr et sécurisé.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

3.27. Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

3.29. Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

ZONES ANNEXES

3.30. Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.

3.31. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

3.32. Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

3.33. Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

MATÉRIEL

3.34. Le matériel de fabrication doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

3.36. Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

3.38. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

3.39. Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

3.40. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

3.42. Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

3.43. Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

3.44. Le matériel défectueux doit si possible, être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

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

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

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

DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file)[1]: document *décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.*

Instructions (consignes et exigences) :

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

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

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

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

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

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

Enregistrement / rapport :

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

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants[2] ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

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

CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION

4.1. Tous les types de documents doivent être définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes les formes de supports documentaires mis en œuvre. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles appropriés doivent être mis en place. De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Les interactions et les mesures de contrôle doivent être définies pour les documents maîtres, les copies officielles, la manipulation des données et les enregistrements, que ce soit pour des systèmes hybrides ou homogènes. Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.

4.2. Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction.

4.3. Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie.

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

4.4. Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement directif.

4.5. Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.

4.6. Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.

BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES

4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.

4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.

4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

4.10. Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.

4.11. Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée[3] – le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé. D'autres exigences pour l'archivage des documents peuvent être décrites au sein des législations en ce qui concerne des types particuliers de médicament (par exemple, les médicaments de thérapie innovante) et peuvent ainsi requérir des durées d'archivage plus longues pour certains documents.

4.12. Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur. Il peut être considéré comme acceptable de retirer certains documents (tels, par exemple, les données brutes de validation ou de stabilité) dès lors que les données auxquelles ils se rapportent ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences relatives à l'archivage des dossiers de lot ; par exemple, dans le cas de données de validation des procédés de fabrication, les données brutes afférentes doivent être conservées au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.

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

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

SPECIFICATIONS

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

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

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

a) leur description, y compris :
   - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
   - la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
   - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
   - un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et précautions de stockage ;

e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

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

Spécifications pour les produits finis

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

a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;

b) la formule ;

c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;

d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;

e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation ;

g) la date de péremption.

FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION

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

4.17. La formule de fabrication doit comporter :

a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;

b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;

c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication avec les quantités utilisées pour chacune d'entre elles ; il convient également de mentionner toute substance susceptible de disparaître au cours de la fabrication ;

d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents.

4.18. Les instructions de fabrication doivent comporter :

a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser ;

b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;

c) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;

d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les paramètres critiques tels les durées, températures, etc.) ;

e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;

f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;

g) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

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

a) le nom du produit, y compris le numéro de lot du produit vrac et du produit fini ;

b) la description de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;

c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;

d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence se rapportant aux spécifications de chacun des articles de conditionnement ;

e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés pertinents, et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption du produit ;

f) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;

g) les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne ;

h) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération complémentaire significative et le matériel à utiliser ;

i) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossier de fabrication de lot

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

a) le nom et le numéro de lot du produit ;

b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;

c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;

d) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;

e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;

f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;

g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;

h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;

i) l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

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

Dossier de conditionnement du lot

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

a) le nom et le numéro de lot du produit ;

b) les dates et heures des opérations de conditionnement ;

c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;

d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;

e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;

f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;

g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;

h) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information ;

i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS

Réception

4.22. La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis) et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.

4.23. Les enregistrements de réception doivent comporter :

a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients;

b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ;

c) la date de réception ;

d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;

e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ;

f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;

g) le numéro de lot attribué après la réception ;

h) tout autre commentaire pertinent.

4.24. L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Echantillonnage

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

Contrôle

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

Autres

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

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

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

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

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

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

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

CHAPITRE 5 : PRODUCTION

PRINCIPE

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

GÉNÉRALITÉS

5.1. La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.

5.2. Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.

5.3. La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.

5.4. Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.

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

5.6. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.

5.7. Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

5.8. Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.

5.9. Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.

5.10. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.

5.11. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

5.12. A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et , le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.

5.13. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...).

5.14. La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.

5.15. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire.

5.16. L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION.

5.17. Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.

5.18. La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.

5.19. La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.

5.20. Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation multi-produits dans des cas justifiés.

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

Mesures techniques

i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;

ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;

iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;

iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;

v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;

vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;

vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;

viii. Utilisation de technologies à usage unique ;

ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;

x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;

xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;

xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ;

xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

Mesures organisationnelles

i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;

ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;

iii. Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;

iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;

v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;

vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ;

vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;

viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ;

ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;

x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.

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

VALIDATION

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

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

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

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

MATIÈRES PREMIÈRES

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

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

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

Substances actives[1]

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

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

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

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

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

Excipients

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

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

5.30. A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant, et la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament. Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées.

5.31. Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

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

i. le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;

ii. un numéro de lot attribué lors de la réception ;

iii. le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;

iv. le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

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

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

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

5.35. Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières[2], tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification[3] de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.

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

i. une attention particulière doit être portée à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver les caractéristiques qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent applicables à la matière livrée ;

ii. le fabricant de médicaments doit procéder à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s), et effectuer des contrôles (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ;

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

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

iii. le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie séparément ;

iv. le fabricant de médicaments doit bénéficier d'une expérience appropriée avec le fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur), comprenant une évaluation de lots précédemment reçus et un historique de conformité avant de réduire les contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle doit être étudié ;

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

5.37. Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

5.38. La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.

5.39. Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.

OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC

5.40. Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.

5.41. Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables.

5.42. Les processus essentiels doivent être validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).

5.43. Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

5.44. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5.45. La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.

5.46. Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.

5.47. Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.

5.48. Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

5.49. Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

5.50. Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

5.51. Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

5.52. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.

5.53. Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.

5.54. Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en oeuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

5.55. Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

5.56. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.

5.57. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.

5.58. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.

5.59. Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

a) l'apparence générale du conditionnement ;

b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;

c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;

d) l'exactitude des surimpressions ;

e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.

5.60. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.61. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

5.62. A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

PRODUITS FINIS

5.63. Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

5.64. L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 (Contrôle de la Qualité).

5.65. Après libération, les produits finis constituants le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES

5.66. Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.

5.67. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.68. L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.69. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.

5.70. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite.

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

5.71. Le fabricant doit notifier au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute(s) contrainte(s) de fabrication pouvant aboutir à une restriction anormale d'approvisionnement. Cette notification doit être effectuée dans un délai permettant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de reporter aisément la restriction d'approvisionnement aux autorités compétentes, conformément à ses obligations légales en vigueur[4].

[4] Articles 23a et 81 de la Directive 2001/83/CE

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

PRINCIPE

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

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

GENERALITES

6.1. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.

6.2. Les principales tâches attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité, la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis le cas échéant, la vérification de l'étiquetage des contenants des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.

6.3. L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

6.4. Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ

6.5. Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée.

6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

Documentation

6.7. La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

i. les spécifications ;

ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ;

iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;

iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ;

v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;

vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;

vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

6.8. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé conformément aux principes établis au chapitre 4 sur l'archivage de la documentation relative au lot.

6.9. Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. Tous les résultats hors tendances ou résultats hors spécifications doivent être traités et faire l'objet d'investigations.

6.10. Outre l'information faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme les cahiers de laboratoire et/ou les enregistrements doivent être conservés et pouvoir être retrouvés facilement.

Échantillonnage

6.11. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

i. la méthode d'échantillonnage ;

ii. le matériel à utiliser ;

iii. la quantité d'échantillons à prélever ;

iv. les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ;

v. le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;

vi. l'identification des contenants prélevés ;

vii. toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;

viii. les conditions de stockage ;

ix. les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.12. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.

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

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

Contrôle

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

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

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

i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;

ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;

iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;

iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;

v. les dates des contrôles ;

vi. les initiales des opérateurs ;

vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ;

viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ;

ix. la référence au matériel utilisé.

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

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

6.20. Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.

6.21. Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.

6.22. Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions titrées et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

6.23. Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.

6.24. Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention de résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques doit être définie, documentée et scientifiquement justifiée.

6.25. Les animaux destinés au contrôle des composants, matières premières ou produits finis doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un enregistrement approprié retraçant l'historique de leur utilisation.

Programme de suivi de la stabilité

6.26. Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

6.27. L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

6.28. Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vracs dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de

développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

6.29. Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de l'annexe 15.

6.30. Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

i. le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ;

ii. les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;

iii. les critères d'acceptation ;

iv. les références aux méthodes de contrôle ;

v. la description du/des système(s) de fermeture des contenants ;

vi. les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;

vii. la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;

viii. tout autre paramètre spécifique du médicament.

6.31. Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de l'étude de stabilité initiale à long terme déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH/VICH),.

6.32. Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, au moins un lot par an doit être inclus dans le programme d'études de stabilité, incluant chaque produit fabriqué, chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année). Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite normalement l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut tenir compte d'une approche de type bénéfice-risque. Le principe d'une approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.

6.33. Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité.

Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.

6.34. Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.

6.35. Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.

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

Transfert technique des méthodes d'analyse

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

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

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

i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ;

ii. identification des besoins de formation supplémentaires ;

iii. identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;

iv. identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ;

v. les critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.

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

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

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES

PRINCIPE

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

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

GENERALITES

7.1 Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.

7.2 Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.

7.3 Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

LE DONNEUR D'ORDRE

7.4 Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :

7.5 Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.

7.6 Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.

7.7 Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

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

LE SOUS-TRAITANT

7.9 Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

7.10 Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.

7.11 Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre les donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.

7.12 Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.

7.13 Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.

LE CONTRAT

7.14 Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.

7.15 Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).

7.16 Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.

7.17 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.

CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS, DEFAUTS QUALITÉ ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS

PRINCIPE

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

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

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

PERSONNEL ET ORGANISATION

8.1. Des personnes convenablement formées et expérimentées doivent être en charge de la gestion des réclamations et des investigations sur les défauts qualité et décider des mesures à prendre pour gérer tout risque(s) éventuel(s) lié(s), y compris les décisions de rappels. Ces personnes doivent être indépendantes des services commerciaux, à moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du ou des lot(s) concerné(s) en vue de sa/leur libération pour commercialisation, ne fait pas partie des personnes en charge de la gestion des réclamations, alors elle doit être expressément et rapidement tenue informée de toute investigation, de toute mesure de réduction des risques et de toute décision de rappel.

8.2. Le traitement, l'évaluation, la revue des réclamations et des défauts qualité, les investigations menées, tout comme la mise en œuvre des mesures de réduction du risque, nécessitent la mise à disposition de moyens suffisants et de personnel qualifié. De même, des ressources et des personnes formées en nombre suffisant doivent être disponibles afin de gérer les échanges avec les autorités compétentes.

8.3. Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé, et inclure des personnes formées à la Gestion de la Qualité.

8.4. Dans le cas où le traitement des réclamations et des défauts qualité est géré de façon centralisée au sein d'une entreprise, les rôles et les responsabilités de chacune des parties concernées doivent être documentés. Cependant, la gestion centralisée ne doit pas entraîner de retards dans l'investigation et la gestion du défaut.

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

8.5. Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception d'une réclamation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin d'établir si elles portent sur un potentiel défaut qualité ou un autre problème.

8.6. En cas de réclamation ou de suspicion de défaut qualité, l'éventualité qu'elle soit due à une falsification doit être examinée attentivement.

8.7. Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritables défauts de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité potentiels, doivent être documentées de façon appropriée et être communiquées au service ou personne concernée responsable(s) des investigations et de la gestion des réclamations de cette nature telles que celles portant sur une suspicion d'événements indésirables.

8.8. Des procédures doivent être en place pour faciliter une demande d'investigation sur la qualité d'un lot de médicament dans le cadre d'une investigation liée à une suspicion d'événement indésirable.

8.9. Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place pour couvrir au minimum les points suivants:

i. la description du défaut de qualité déclaré.

ii. la détermination de l'étendue du défaut qualité. Le contrôle ou l'analyse des échantillons de référence et/ou modèle doit être pris en compte et, dans certains cas, un examen des dossiers de fabrication et de distribution du lot (en particulier pour les produits thermosensibles) ainsi que de l'enregistrement de l'étape de certification du lot, doit être effectué.

iii. La nécessité de demander le retour de l'échantillon défectueux au réclamant. Cet échantillon, s'il est disponible, doit faire l'objet d'une évaluation appropriée.

iv. L'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité et l'étendue du défaut de qualité.

v. Le processus de prise de décision à mettre en œuvre relatif à la nécessité éventuelle de mise en place de mesures de réduction des risques dans le circuit de distribution, comme les rappels de lots ou de produits ou autres mesures.

vi. L'évaluation de l'incidence que toute décision de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament pour les patients sur les marchés concernés et la nécessité de notifier cette incidence aux autorités compétentes correspondantes.

vii. La communication interne et externe qui doit être faite en lien avec un défaut qualité et les investigations menées.

viii. L'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité.

ix. La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et des actions préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.

INVESTIGATIONS ET PRISE DE DECISION

8.10. L'information rapportée en lien avec d'éventuels défauts qualité doit être enregistrée en incluant tous les détails originaux communiqués. La validité et l'étendue de tout défaut qualité déclaré doivent être documentées et évaluées conformément aux principes de Gestion du risque qualité afin de justifier les décisions concernant le niveau d'enquête et les mesures prises.

8.11. Lorsque l'on découvre ou suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner d'autres lots et, dans certains cas, d'autres produits pour déterminer s'ils présentent le même défaut, en particulier ceux dans lesquels une partie du lot défectueux ou des composants défectueux a pu être incorporée.

8.12. Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défaut qualité précédents ou toute autre information pertinente, pour déterminer les problèmes particuliers ou récurrents qui méritent une attention particulière et d'éventuelles actions réglementaires.

8.13. Les décisions prises pendant et après les enquêtes concernant un défaut qualité doivent refléter le niveau de risque présenté par le défaut aussi bien que la gravité de toute non-conformité avec les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché/ spécifications du produit ou des bonnes pratiques de fabrication. De telles décisions doivent être prises rapidement pour garantir la sécurité du patient et doivent être proportionnées au niveau de risque considéré.

8.14. Etant donné que les informations complètes sur la nature et l'étendue du défaut qualité peuvent ne pas être disponibles aux premières étapes d'une investigation, les processus de prise de décision doivent néanmoins garantir que les mesures appropriées de réduction des risques sont prises au moment approprié de l'investigation. Toutes les décisions et mesures prises suite à un défaut qualité doivent être documentées.

8.15. Le fabricant doit déclarer dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/au promoteur ainsi qu'à toutes les autorités compétentes concernées, tout défaut qualité pouvant être à l'origine d'un rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution.

ANALYSES DES CAUSES PRINCIPALES ET ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES

8.16. Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier.

8.17. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés.

8.18. Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. L'efficacité de ces mesures doit être suivie et évaluée.

8.19. Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent nécessitant une attention particulière.

RAPPELS DE PRODUIT ET AUTRES MESURES EVENTUELLES DE REDUCTION DU RISQUE

8.20. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de risques doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour lorsque nécessaire.

8.21. Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel (cette disposition ne s'applique pas au retrait (ou retour) d'échantillons de produit du circuit de distribution pour faciliter l'investigation liée à un défaut qualité).

8.22. Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés pour protéger la santé publique avant d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité.

8.23. Les dossiers de distribution des lots/produits doivent être mis rapidement à la disposition des personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients approvisionnés directement (adresse, numéro de téléphone et/ou télécopie pendant et hors des heures de travail, lots et quantités livrés) même lorsqu'il s'agit de produits exportés et d'échantillons gratuits de médicament.

8.24. Pour les médicaments expérimentaux, tous les sites d'investigation doivent être identifiés et les pays de destination indiqués. Lorsque les médicaments expérimentaux ont une autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit, en collaboration avec le promoteur, informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qualité qui pourrait être lié au médicament autorisé. Le promoteur doit mettre en place une procédure permettant la levée rapide des produits mis en insu lorsqu'un rappel immédiat est requis. Le promoteur doit veiller à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

8.25. Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec les autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes doivent également être informées lorsqu'aucun rappel n'est proposé pour un lot défectueux en raison du dépassement de la date de péremption (par exemple pour les produits à durée de conservation courte).

8.26. L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de toute intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux pouvant avoir potentiellement un impact sérieux sur la santé publique), des actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) sont susceptibles d'être prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout doit être mis en œuvre pour que ces actions soient prises en accord avec les autorités compétentes concernées.

8.27. Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques à chaque pays doivent être prises en considération. Dans ce cas, des mesures de réduction des risques appropriées doivent être discutées avec les autorités compétentes concernées. Selon son usage thérapeutique, le risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative autorisée doit être pris en compte lors de toute décision de mesure de réduction des risques telle qu'un rappel de lot. Toute décision de ne pas procéder à une mesure de réduction des risques qui aurait été par ailleurs requise, doit être prise en accord avec l'autorité compétente.

8.28. Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés doit être formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de produits rappelés doit être documentée et discutée avec l'autorité compétente concernée. La durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché doit aussi être prise en compte.

8.29. Le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit être préparé comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés.

8.30. L'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels doit être périodiquement évaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. Ces évaluations doivent être réalisées pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de simulation doit être envisagée. Cette évaluation doit être documentée et justifiée.

8.31. En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, comme la diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux. Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes concernées

CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

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

9.1. Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

9.2. Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.

9.3. Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.

PARTIE II

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

1. INTRODUCTION

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

1.1. Objectif

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

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

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

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

1.2. Champ d'application

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

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

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

Le chapitre 17 de ces bonnes pratiques fournit un guide aux opérateurs qui, notamment, distribuent ou stockent des substances actives ou des intermédiaires. Ce guide est développé dans les lignes directrices concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain introduits à l'article 47 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil.

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

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

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

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

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

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

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

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

2. MANAGEMENT DE LA QUALITE

2.1. Principes

2.10 La qualité doit être de la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication.

2.11 Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication concerné.

2.12 Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.

2.13 Il doit exister une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation.

2.14 Les personnes autorisées à libérer les intermédiaires et les substances actives doivent être spécifiées.

2.15 Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées.

2.16 Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions.

2.17 Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation (par exemple, libération sous quarantaine telle que décrite au point 10.20, ou utilisation de matières premières ou d'intermédiaires dans l'attente de leur complète évaluation).

2.18 Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant (par exemple, les réclamations relatives à la qualité, les rappels, les mesures réglementaires, etc.).

2.19 Afin d'atteindre l'objectif qualité de manière fiable, il doit y avoir un système qualité exhaustif et correctement mis en œuvre incorporant les bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité.

2.2. Gestion du risque qualité

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

2.21 Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :

- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active ;
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

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

2.3. Responsabilités de l'unité qualité

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

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

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

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

2.4. Responsabilités des activités de production

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

1. La préparation, la revue, l'approbation et la distribution des instructions pour la production des intermédiaires ou des substances actives conformément à des procédures écrites ;
2. La production des substances actives et le cas échéant, des intermédiaires conformément à des instructions préalablement approuvées ;
3. La revue de tous les dossiers de production de lot et la vérification qu'ils sont complets et signés ;
4. La vérification que tous les écarts sont enregistrés et évalués, que les écarts critiques font l'objet d'une enquête dont les conclusions sont enregistrées ;
5. La vérification que les locaux sont propres et le cas échéant, désinfectés ;
6. La vérification que les étalonnages nécessaires sont réalisés et les enregistrements correspondants conservés ;

7. La vérification que les locaux et les équipements sont entretenus et les enregistrements correspondants conservés ;
8. La vérification que les protocoles et les rapports de validation sont revus et approuvés ;
9. L'évaluation des propositions de modification relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ;
10. La vérification que les locaux et les équipements nouveaux, et le cas échéant modifiés, sont qualifiés.

2.5. Audits internes (auto-inspections)

2.50 Afin de vérifier la conformité des substances actives aux principes de BPF, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé.

2.51 Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management de la société. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de façon opportune et efficace.

2.6. Revue de qualité produit

2.60 Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an et inclure au minimum :

- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
- une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;
- une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;
- une revue des résultats des études de stabilité ;
- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;
- une revue de l'efficacité des actions correctives.

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

3. PERSONNEL

3.1. Qualification du personnel

3.10 La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriées.

3.11 Les responsabilités de toutes les personnes engagées dans la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être spécifiées par écrit.

3.12 Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être périodiquement évaluées.

3.2. Hygiène du personnel

3.20 Le personnel doit avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.

3.21 Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.

3.22 Le personnel doit éviter tout contact direct avec les intermédiaires et les substances actives.

3.23 Fumer, manger, boire, mâcher ainsi que stocker de la nourriture doit être limité à certaines zones spécifiées et séparées des locaux de fabrication.

3.24 Le personnel souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant une ou des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps ne doit pas être engagé dans des activités de fabrication pouvant compromettre la qualité des substances actives. Toute personne présentant manifestement à un moment donné (soit à l'issue d'un examen médical ou d'un constat de sa hiérarchie) une maladie, une ou des lésions ouvertes doit être exclue des activités de fabrication dans lesquelles son état de santé pourrait nuire à la qualité des substances actives, jusqu'à ce que son état de santé redevienne normal ou que le personnel médical qualifié détermine que sa réintégration est sans danger pour la sécurité ou la qualité de la substance active.

3.3. Consultants

3.30 Les consultants des organismes de conseil pour la fabrication et le contrôle des intermédiaires et des substances actives doivent avoir acquis, par leur formation initiale, par leur formation complémentaire et par leur expérience, une qualification suffisante pour formuler des avis sur les sujets pour lesquels ils ont été retenus.

3.31 Le nom, l'adresse, les qualifications et la nature des prestations réalisées par ces consultants doivent être enregistrés.

4. BATIMENTS ET INSTALLATIONS

4.1. Conception et construction

4.10 Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. Les installations doivent aussi être conçues pour réduire au minimum les risques de contamination. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour un intermédiaire ou une substance active, les installations doivent aussi être conçues pour limiter l'exposition à des contaminants microbiologiques indésirables, si nécessaire.

4.11 Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination.

4.12 Lorsque l'équipement lui-même (par exemple les systèmes clos ou confinés) apporte de par sa conception une protection suffisante pour le produit, celui-ci peut être implanté à l'extérieur.

4.13 Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux et les installations doivent être conçus de manière à éviter les confusions ou la contamination.

4.14 Il doit exister des zones identifiées ou un autre système maîtrisé pour réaliser les activités suivantes :

- la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières entrantes en attendant leur libération ou leur refus ;
- la quarantaine avant la libération ou le refus des intermédiaires et des substances actives ;
- l'échantillonnage des intermédiaires et des substances actives ;
- le stockage des matières refusées en attente de décision (par exemple, retour, retraitement ou destruction) ;
- le stockage des matières libérées ;
- les opérations de production ;
- les opérations de conditionnement et d'étiquetage ;
- les opérations de contrôle en laboratoire.

4.15 Des installations sanitaires propres et adaptées doivent être mises à disposition du personnel. Ces installations sanitaires doivent être équipées avec de l'eau froide et chaude si nécessaire, du savon ou des détergents, des sèche-mains à air ou des essuie-mains à usage unique. Les installations sanitaires doivent être séparées des zones de fabrication tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent être mis à disposition, le cas échéant.

4.16 Les laboratoires et les opérations associées doivent être normalement séparés des zones de production. Certains laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les contrôles en cours de procédé, peuvent être situés dans les aires de production, dans la mesure où les opérations de production n'ont pas d'impact sur la précision des mesures réalisées au laboratoire, et dans la mesure où les opérations de contrôle en laboratoire n'ont pas d'impact sur le procédé de production de l'intermédiaire ou de la substance active.

4.2. Utilités

4.20 Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles.

4.21 Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement.

4.22 Lorsque de l'air recyclé alimente les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.

4.23 La tuyauterie fixe doit être identifiée de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. La tuyauterie doit être implantée de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.

4.24 Les canalisations d'effluents doivent être de taille adaptée et munies d'un siphon ou d'un dispositif anti-retour, le cas échéant.

4.3. Eau

4.30 Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son utilisation prévue.

4.31 En l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.

4.32 Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et / ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour la qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, pour le dénombrement des germes indésirables et / ou pour la concentration en endotoxines.

4.33 Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé avec des seuils d'action appropriés.

4.34 Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile prétend ou revendique qu'elle peut être utilisée dans un procédé ultérieur pour la fabrication d'un médicament (produit de santé) stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables, et pour sa concentration en endotoxines.

4.4. Confinement

4.40 Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et / ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.

4.41 Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique sont mises en œuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques) à moins que des procédures validées d'inactivation et / ou de nettoyage ne soient établies et suivies.

4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc... lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre.

4.43 Aucune activité de production (y compris les opérations de pesée, de broyage, de conditionnement) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques telles que les herbicides et les pesticides ne doit être réalisée dans les locaux, et / ou avec les équipements utilisés pour la production des substances actives. Le stockage et la manutention de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés de ceux des substances actives.

4.5. Eclairage

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

4.6. Eaux usées et rejets

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

4.7. Hygiène et entretien

4.70 Les bâtiments utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être convenablement entretenus, réparés et maintenus propres.

4.71 Des procédures écrites doivent être établies, attribuant la responsabilité de l'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits utilisés pour le nettoyage des bâtiments et des installations.

4.72 Si nécessaire, des procédures écrites doivent également être établies pour l'utilisation des rodenticides, des insecticides, des fongicides, des produits de fumigation, des produits nettoyants et décontaminants adaptés à la prévention de la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement et d'étiquetage, des intermédiaires et des substances actives.

5. EQUIPEMENTS DE FABRICATION

5.1. Conception et construction

5.10 Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur décontamination (si nécessaire) et à leur entretien.

5.11 Les équipements doivent être conçus de telle manière que les surfaces en contact avec les matières premières, les intermédiaires ou les substances actives, n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.

5.12 Les équipements de production doivent être utilisés seulement à l'intérieur des limites opératoires de leur qualification.

5.13 Les équipements principaux (par exemple, les réacteurs, les réservoirs de stockage) et les tuyauteries fixes utilisés pour la production d'un intermédiaire ou d'une substance active doivent être identifiés de manière appropriée.

5.14 Aucune substance utilisée pour la mise en œuvre d'un équipement, telle que lubrifiant ou fluide caloporteur, ne doit entrer en contact avec les intermédiaires ou les substances actives si elle peut altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères. Tout écart à ce principe doit être évalué, afin de s'assurer qu'il ne porte pas préjudice à l'utilisation d'une matière. Chaque fois que cela est possible, des lubrifiants ou des huiles de qualité alimentaire doivent être utilisés.

5.15 Des équipements fermés ou confinés doivent être utilisés chaque fois que cela est nécessaire. Lorsqu'un équipement ouvert est utilisé, ou qu'un équipement est ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour réduire au minimum le risque de contamination.

5.16 Pour les équipements et les installations critiques, des plans doivent être disponibles et maintenus à jour (par exemple, plan de l'instrumentation et des utilités).

5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

5.20 Des procédures (incluant l'attribution des responsabilités) et un planning doivent être établis pour la maintenance préventive des équipements.

5.21 Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :

- l'attribution des responsabilités pour le nettoyage des équipements ;
- le planning de nettoyage avec, si nécessaire, le planning de décontamination ;
- une description complète des méthodes et des matières utilisées, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements ;
- le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ;
- les instructions pour l'élimination ou l'oblitération de l'identification du lot précédent ;
- les instructions pour la protection des équipements propres contre la contamination avant leur utilisation ;
- l'inspection de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si cela est réalisable ;
- la détermination du temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du procédé et le nettoyage des équipements, le cas échéant.

5.22 Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés, et si nécessaire, décontaminés ou stérilisés afin de prévenir la contamination ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.

5.23 Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une campagne de production de lots successifs du même intermédiaire ou de la même substance active, l'équipement doit être nettoyé à intervalles appropriés pour prévenir l'accumulation et le report de contaminants (par exemple, des produits de dégradation ou un niveau indésirable de micro-organismes).

5.24 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.

5.25 Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés.

5.26 Les équipements doivent être identifiés quant à leur contenu et leur statut de propreté par des moyens appropriés.

5.3. Étalonnage

5.30 Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi.

5.31 Les étalonnages des appareils doivent être réalisés en utilisant des standards de référence raccordés à des standards certifiés, s'ils existent.

5.32 Les enregistrements de ces étalonnages doivent être conservés.

5.33 Le statut d'étalonnage des équipements critiques doit être connu et vérifiable.

5.34 Les instruments non conformes à leurs critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.

5.35 Les écarts constatés aux critères d'étalonnage approuvés sur des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête, afin de déterminer s'ils ont pu avoir un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives fabriqués en utilisant ces instruments depuis leur dernier étalonnage conforme.

5.4. Systèmes informatisés

5.40 Les systèmes informatisés concernés par les BPF doivent être validés. L'importance et l'étendue de la validation dépendent de la diversité, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.

5.41 Une qualification d'installation et une qualification opérationnelle appropriées doivent apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des travaux qui leurs sont demandés.

5.42 Les logiciels du marché qui ont été qualifiés ne demandent pas le même niveau de vérification. Lorsqu'un système existant n'a pas été validé lors de son installation, une validation rétrospective peut être réalisée si la documentation appropriée est disponible.

5.43 Les systèmes informatisés doivent avoir des moyens de contrôle suffisants afin de prévenir tout accès ou toute modification de données sans autorisation. Des contrôles doivent exister pour éviter l'omission de données (par exemple, coupure du système et données non saisies). Toute modification effectuée sur les données doit être enregistrée et spécifier l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée.

5.44 Des procédures écrites doivent être disponibles pour l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.

5.45 En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.

5.46 Les incidents en rapport avec les systèmes informatisés qui pourraient affecter la qualité des intermédiaires ou des substances actives, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats des contrôles, doivent être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.

5.47 Les modifications d'un système informatisé doivent être réalisées selon une procédure de modification et doivent être formellement autorisées, documentées et testées. Des enregistrements de toutes les modifications doivent être conservés, y compris les modifications et les mises à jour réalisées sur les matériels et sur les logiciels ainsi que sur tout autre élément critique du système. Ces enregistrements doivent démontrer que le système est maintenu sous un statut validé.

5.48 Lorsque des pannes ou des défaillances du système peuvent entraîner une perte définitive des enregistrements, un système de sauvegarde doit être en place. Un moyen d'assurer la protection des données doit être en place pour tous les systèmes informatisés.

5.49 Les données peuvent être enregistrées par un second dispositif en plus du système informatisé.

6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS

6.1. Système documentaire et spécifications

6.10 Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. De tels documents peuvent être sous forme papier ou électronique.

6.11 L'émission, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent être maîtrisés avec la conservation de l'historique des révisions.

6.12 Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés (par exemple, l'historique des rapports de développement, les rapports d'industrialisation, les rapports de transfert de technologie, les rapports de validation, l'enregistrement des formations, les dossiers de fabrication, de contrôle et de distribution). La durée de conservation de ces documents doit être spécifiée.

6.13 Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins 3 ans après la distribution complète du lot.

6.14 Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine.

6.15 Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables.

6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme, soit d'originaux ou de copies conformes, tels que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents d'origine. Lorsque des techniques de réduction telles que les microfilms ou l'enregistrement électronique sont utilisées, des équipements de restitution appropriés et des moyens de réalisation de copies sur support papier doivent être facilement accessibles.

6.17 Des spécifications doivent être établies et documentées pour les matières premières, les intermédiaires si nécessaire, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. De plus, des spécifications peuvent être nécessaires pour certaines autres matières, telles que les adjuvants de procédés, les garnitures / joints d'étanchéité, ou d'autres matières utilisées lors de la production des intermédiaires ou des substances actives qui pourraient avoir un impact critique sur leur qualité. Des critères d'acceptation doivent être établis et documentés pour les contrôles en cours de procédé.

6.18 Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées et sécurisées.

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

6.20 Les enregistrements de l'utilisation, du nettoyage, de la décontamination et / ou de la stérilisation et de l'entretien des principaux équipements, doivent mentionner la date, l'heure (si nécessaire), le produit et le numéro de chaque lot fabriqué dans ces équipements, ainsi que la personne ayant réalisé le nettoyage ou l'entretien.

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

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

6.30 Des enregistrements doivent être conservés comprenant :

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

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

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

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

6.41 Le dossier maître de production doit comprendre :

- le nom de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué(é) avec un code de référence identifiant le document, si cela est applicable ;
- une liste complète des matières premières et des intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment spécifiques pour identifier toute caractéristique particulière de leur qualité ;
- un état précis des quantités ou des proportions de chaque matière première ou intermédiaire à utiliser, en précisant les unités de mesure ; lorsque la quantité n'est pas fixée, son calcul pour chaque taille de lot ou pour chaque partie de la production doit être inclus ; toute variation par rapport à ces quantités doit être mentionnée lorsque cela est justifié ;
- le lieu de production et les principaux équipements utilisés ;
- les instructions détaillées de production, avec :
  - les séquences à suivre,
  - les fourchettes des paramètres du procédé à respecter,
  - les instructions d'échantillonnage et de contrôle en cours de procédé, avec leurs critères d'acceptation si nécessaire,
  - les durées limites pour la réalisation de chaque étape du procédé et / ou pour le procédé complet, si nécessaire, et
  - les fourchettes de rendement attendu aux étapes appropriées du procédé ou à des temps donnés du procédé ;
- si nécessaire, les indications particulières à suivre et les précautions à prendre, ou leurs références documentaires ;
- les instructions de stockage de l'intermédiaire ou de la substance active pour assurer l'aptitude à leur utilisation, en incluant les articles de conditionnement et d'étiquetage, les conditions particulières de stockage, avec si nécessaire des durées limites.

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

6.50 Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. Le dossier de production de lot doit être vérifié avant son émission, afin de s'assurer qu'il s'agit de la version correcte et d'une reproduction fidèle et lisible des instructions appropriées du dossier maître de production. Lorsque le dossier de production de lot est préparé à partir d'un document différent du dossier maître, ce document doit inclure une référence au dossier maître de production en cours.

6.51 Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du produit avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot final.

6.52 L'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :

- les dates, et le cas échéant, les horaires ;
- l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sécheurs, les broyeurs, etc.) ;
- l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
- les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;
- tout échantillonnage effectué ;
- les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;
- les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ;
- les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ;
- la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;
- une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;
- tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (lorsque cela est approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ;
- les résultats des contrôles de libération.

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

6.6. Enregistrements des contrôles de laboratoire

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

- une description des échantillons réceptionnés pour les contrôles, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon, et si nécessaire la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été réceptionné pour le contrôle ;
- l'énoncé ou la référence de chaque méthode de contrôle utilisée ;
- un relevé du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque contrôle tel que décrit dans la méthode ; les données ou la référence de la préparation et du contrôle des standards de référence, des réactifs et des solutions de référence ;

- un enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque contrôle, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoires, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot spécifiquement contrôlés ;
- un enregistrement de tous les calculs réalisés au cours du contrôle, où sont notamment indiqués, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
- un état de tous les résultats des contrôles et de leur comparaison aux critères d'acceptation établis ;
- la signature de la personne qui a effectué chaque contrôle avec la date de réalisation ;
- la date et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et ont été revus pour leur exactitude et leur conformité aux normes établies.

6.61 Des enregistrements complets doivent également être conservés pour :

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

6.7. Revue des dossiers de production de lot

6.70 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la revue et l'approbation des dossiers de production et de contrôles en laboratoire des lots, y compris pour le conditionnement et l'étiquetage, afin de déterminer la conformité de l'intermédiaire ou de la substance active aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot.

6.71 Pour les étapes critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots doivent être revus et approuvés par l'unité qualité, avant la libération ou la distribution de chaque lot de substance active. Pour les étapes non critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle des lots en laboratoire peuvent être revus par le personnel qualifié de production, ou par d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité qualité.

6.72 Tout rapport relatif à un écart, une enquête, ou une non-conformité aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot ne soit libéré.

6.73 L'unité qualité peut déléguer à l'unité de production la responsabilité et l'autorité pour libérer les intermédiaires, exceptés pour ceux qui sont expédiés hors du contrôle du fabricant.

7. GESTION DES MATIERES

7.1. Maîtrise globale

7.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des matières.

7.11 Les fabricants d'intermédiaires et / ou de substances actives doivent disposer d'un système d'évaluation des fournisseurs de matières critiques.

7.12 Les matières doivent être achetées selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur ou des fournisseurs approuvés par l'unité qualité.

7.13 Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus du fabricant d'intermédiaire et / ou de substance active.

7.14 Le changement de la source d'approvisionnement d'une matière première critique doit être traité selon le chapitre 13, Maîtrise des modifications.

7.2. Réception et quarantaine

7.20 Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation.

7.21 Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, contrôlées si nécessaire, et libérées. Des procédures doivent être disponibles pour éviter toute erreur de déchargement des matières réceptionnées dans les stocks existants.

7.22 Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :

- un certificat de lavage ;
- le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
- un audit du fournisseur.

7.23 Les réservoirs de stockage et leurs collecteurs associés, leurs lignes de remplissage et de soutirage, doivent être identifiés de manière appropriée.

7.24 Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant, ou ensemble de contenants de matière. Ce numéro doit être utilisé lors de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.

7.3. Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production

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

7.31 L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, à minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.

7.32 Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée.

7.33 Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.

7.34 L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.

7.35 Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

7.4. Stockage

7.40 Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.

7.41 Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.

7.42 Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.

7.43 Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.

7.44 Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication.

7.5. Réévaluation

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

8. PRODUCTION ET CONTROLES EN COURS DE PROCEDE

8.1. Opérations de production

8.10 Les matières premières utilisées pour la production des intermédiaires et des substances actives doivent être pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'affectent pas leur aptitude à être utilisées. Les balances et les appareils de mesure doivent être d'une précision adaptée à leur utilisation prévue.

8.11 Lorsqu'une matière est fractionnée pour une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le contenant qui reçoit la matière doit être adapté et identifié de telle sorte que les informations suivantes soient disponibles :

- le nom de la matière et / ou le code de l'article ;
- le numéro de réception ou de contrôle ;
- le poids ou la mesure de la matière dans le nouveau contenant ;
- la date de réévaluation ou de recontrôle si nécessaire.

8.12 Les opérations critiques de pesée, de mesure, ou de fractionnement doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant leur utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier de lot pour l'intermédiaire ou la substance active prévu(e).

8.13 Toutes les autres activités critiques doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent.

8.14 Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés.

8.15 Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.

8.16 Le statut d'utilisation des principaux équipements doit être indiqué, soit directement sur chacun d'entre eux, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de contrôle informatisés, ou par d'autres moyens.

8.17 Les matières à retraiter de façon standard ou spécifique doivent être gérées de manière à éviter toute utilisation non autorisée.

8.2. Durées limites

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

8.21 Les intermédiaires conservés pour être utilisés dans des procédés ultérieurs doivent être stockés dans des conditions appropriées qui maintiennent leur aptitude à l'utilisation.

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.

8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles, peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé, et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).

8.32 Les contrôles en cours de procédé critiques (et les suivis de procédé critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité.

8.33 Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité, ou les unités qualité. Tous les contrôles et les résultats doivent être complètement documentés comme une partie intégrante du dossier de lot.

8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage pour les matières, les intermédiaires et les substances actives en cours de procédé. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.

8.35 L'échantillonnage en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour prévenir la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.

8.36 Des enquêtes sur les non-conformités aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé qui sont réalisés dans le but de surveiller et / ou d'ajuster le procédé.

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

8.40 Dans le cadre de ce document, le mélange est défini comme le procédé combinant des matières à l'intérieur des mêmes spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Le mélange en cours de procédé de fractions d'un même lot (par exemple, la récupération de plusieurs charges d'essoreuse à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison des fractions de plusieurs lots pour un traitement ultérieur, est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme un mélange.

8.41 Des lots non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but de répondre aux spécifications. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été contrôlé individuellement et trouvé conforme aux spécifications appropriées, avant d'être mélangé.

8.42 Les opérations acceptables de mélange incluent notamment :

- le mélange de petits lots pour augmenter la taille de lot ;
- le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.

8.43 Les procédés de mélange doivent être correctement maîtrisés et documentés, et le lot issu du mélange doit être contrôlé pour sa conformité aux spécifications établies si nécessaire.

8.44 Le dossier de lot du procédé de mélange doit permettre d'établir la traçabilité amont vers les lots individuels qui constituent le mélange.

8.45 Lorsque les caractéristiques physiques de la substance active sont critiques (par exemple, une substance active destinée à être utilisée dans des formes orales solides ou dans des suspensions), les opérations de mélange doivent être validées pour démontrer l'homogénéité des lots mélangés. La validation doit inclure le contrôle des caractéristiques critiques de la substance active (par exemple, sa répartition granulométrique, sa densité apparente et sa densité après tassement) qui peuvent être affectées par le procédé de mélange.

8.46 Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.

8.47 La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou queue de lot le plus ancien présent dans le mélange.

8.5. Maîtrise de la contamination

8.50 Un report de matière résiduelle sur les lots successifs d'un même intermédiaire ou d'une même substance active peut s'effectuer lorsqu'il existe un contrôle approprié. Les exemples incluent les résidus adhérents à la paroi d'un microniseur, la couche résiduelle de cristaux humides restant dans le bol d'une essoreuse après vidange et la vidange incomplète des fluides ou des cristaux d'une cuve de fabrication après transfert de la matière vers l'étape suivante du procédé. De tels reports d'un lot sur l'autre ne doivent pas engendrer d'accumulation de produits de dégradation ou de contamination microbiologique, qui pourraient altérer défavorablement le profil d'impuretés établi de la substance active.

8.51 Les opérations de production doivent être réalisées de manière à prévenir la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières.

8.52 Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions doivent être prises pour éviter leur contamination.

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

9.1. Généralités

9.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et / ou le contrôle, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et d'étiquetage.

9.11 Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas.

9.12 Des enregistrements doivent être conservés pour chaque livraison d'étiquettes et d'articles de conditionnement, indiquant la réception, l'examen ou le contrôle, et s'ils ont été acceptés ou refusés.

9.2. Articles de conditionnement

9.20 Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.

9.21 Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.

9.22 Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés selon des procédures documentées, et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

9.3. Emission et contrôle des étiquettes

9.30 L'accès au stock des étiquettes doit être limité au seul personnel autorisé.

9.31 Des procédures doivent être utilisées pour réconcilier les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées, et pour évaluer les écarts trouvés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. De tels écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, approuvées par l'unité qualité.

9.32 Toutes les étiquettes excédentaires portant des numéros de lot, ou d'autres indications relatives au lot, doivent être détruites. Les étiquettes retournées doivent être conservées et stockées de manière à éviter tout mélange et à permettre une identification correcte.

9.33 Les étiquettes obsolètes et périmées doivent être détruites.

9.34 Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être contrôlés afin de s'assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot.

9.35 Les étiquettes imprimées émises pour un lot doivent être soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications du dossier maître de production. Les résultats de ces examens doivent être documentés.

9.36 Une étiquette imprimée représentative de celles utilisées doit être incluse dans le dossier de production de lot.

9.4. Opérations de conditionnement et d’étiquetage

9.40 Il doit exister des procédures documentées conçues pour assurer que des articles de conditionnement et des étiquettes corrects sont utilisés.

9.41 Les opérations d’étiquetage doivent être étudiées pour prévenir les confusions. Il doit exister une séparation physique ou spatiale entre les opérations mettant en œuvre d'autres intermédiaires ou substances actives.

9.42 Les étiquettes utilisées sur les contenants d’intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d’identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l’intermédiaire ou de la substance active.

9.43 Lorsque l’intermédiaire ou la substance active est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l’adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport, et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l’étiquette. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l’étiquette et sur le certificat d’analyse. Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l’étiquette et / ou sur le certificat d’analyse.

9.44 Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d’étiquetage doivent être inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s’assurer que toutes les matières non nécessaires pour les opérations suivantes ont été retirées. Cette inspection doit être enregistrée dans les dossiers de production de lot, sur le registre de l’installation, ou sur un autre système de documentation.

9.45 Les intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés doivent être examinés afin de s’assurer que les contenants et les emballages ont un étiquetage correct. Cet examen doit faire partie de l’opération de conditionnement. Les résultats de cet examen doivent être enregistrés dans le dossier de production de lot ou de contrôle.

9.46 Les contenants d’intermédiaires ou de substances actives qui sont transportés hors du contrôle du fabricant doivent être scellés de telle manière que, si des dispositifs d'inviolabilité étaient rompus ou manquants, le destinataire soit alerté que leurs contenus peuvent avoir été altérés.

10. STOCKAGE ET DISTRIBUTION

10.1. Procédures d’entreposage

10.10 Des locaux doivent être disponibles pour le stockage de toutes les matières dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité maîtrisée, si nécessaire). Des enregistrements de ces conditions doivent être conservés lorsqu'elles sont critiques pour la conservation des caractéristiques des matières.

10.11 A moins qu’un système alternatif ne permette de prévenir l’utilisation accidentelle ou non autorisée des matières en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées, des zones séparées doivent être affectées pour leur stockage temporaire jusqu’à ce qu’une décision soit prise quant à leur future utilisation.

10.2. Procédures de distribution

10.20 Les substances actives et les intermédiaires doivent être libérés pour distribution à des tiers seulement après leur libération par l'unité qualité. Les substances actives et les intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine vers une autre unité sous contrôle de la société, lorsque cela est autorisé par l'unité qualité et si des contrôles et une documentation appropriés sont en place.

10.21 Les substances actives et les intermédiaires doivent être transportés dans des conditions qui n’altèrent pas leur qualité.

10.22 Les conditions spéciales de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un intermédiaire doivent être indiquées sur l’étiquette.

10.23 Le fabricant doit s’assurer que le contractant pour le transport des substances actives ou des intermédiaires connaît et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.

10.24 Un système doit être en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et / ou de substance active distribué pour permettre son rappel.

11. CONTROLES EN LABORATOIRE

11.1. Généralités sur les contrôles

11.10 L'unité qualité indépendante doit disposer d'installations de laboratoire suffisantes.

11.11 Il doit y avoir des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières, ainsi que l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Les enregistrements de laboratoire doivent être tenus en conformité avec le point 6.6.

11.12 Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondés et appropriés pour assurer que les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage sont conformes à des standards établis de qualité et / ou de pureté. Les spécifications et les procédures de contrôle doivent être cohérentes avec celles contenues dans les dossiers réglementaires d'enregistrement. Il peut exister des spécifications supplémentaires à celles contenues dans ces dossiers. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle, y compris leur modification, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée, et être revus et approuvés par l'unité qualité.

11.13 Les spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels). Lorsque la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des seuils d'action appropriés doivent être établis et suivis pour le dénombrement des germes totaux et des germes indésirables. Lorsque la substance active a une spécification pour les endotoxines, des seuils d'actions appropriés doivent être établis et suivis.

11.14 Les contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés au moment de leur réalisation. Toute déviation aux procédures décrites ci-dessus doit être documentée et expliquée.

11.15 Tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée.

11.16 Les réactifs et les solutions de référence doivent être préparés et étiquetés selon des procédures écrites. Des dates limites d'utilisation doivent s'appliquer si nécessaire aux réactifs d'analyse et aux solutions de référence.

11.17 Des substances de référence primaires doivent être obtenues si nécessaire pour la fabrication des substances actives. L'origine de chaque substance de référence primaire doit être documentée. Des enregistrements doivent être tenus pour le stockage et l'utilisation de chaque substance de référence primaire selon les recommandations du fournisseur. Les substances de référence primaires obtenues auprès d'une source officiellement reconnue sont normalement utilisées sans contrôle si elles sont stockées dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.

11.18 Lorsqu'une substance de référence primaire n'est pas disponible auprès d'une source officiellement reconnue, une substance étalon primaire interne peut être établie. Des contrôles appropriés doivent être réalisés afin d'établir complètement l'identité et la pureté de cette substance. Une documentation appropriée de ces contrôles doit être conservée.

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

11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives

11.20 Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire et de substance active, pour déterminer leur conformité aux spécifications.

11.21 Un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique issu d'un procédé de production donné et maîtrisé, doit normalement être établi pour chaque substance active. Le profil d'impuretés doit inclure l'identité ou une donnée analytique qualitative (par exemple, le temps de rétention), la gamme de concentration de chaque impureté observée et la classe de chaque impureté identifiée (par exemple, impureté inorganique, impureté organique, solvant). Le profil d'impuretés dépend généralement du procédé de production et de l'origine de la substance active. Les profils d'impuretés ne sont généralement pas nécessaires pour les substances actives issues de végétaux ou de tissus animaux. Les questions relatives aux biotechnologies sont traitées dans le guide ICH Q6B.

11.22 Le profil d'impuretés doit être comparé, à intervalles appropriés, à celui décrit dans le dossier réglementaire d'enregistrement, ou comparé aux données historiques, afin de détecter tout changement sur la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements, ou du procédé de production.

11.23 Des contrôles microbiologiques appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsqu'une qualité microbiologique est spécifiée.

11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12

11.4. Certificats d'analyse

11.40 Sur demande, des certificats d'analyse authentiques doivent être émis pour chaque lot d'intermédiaire ou de substance active.

11.41 Le certificat d'analyse doit indiquer le nom de l'intermédiaire ou de la substance active, avec si nécessaire sa qualité, son numéro de lot et sa date de libération. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.

11.42 Le certificat d'analyse doit mentionner chaque contrôle réalisé conformément aux exigences réglementaires ou à celles du client, avec les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats sont numériques).

11.43 Les certificats d'analyse doivent être datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité et doivent mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque les analyses ont été réalisées par une entreprise qui reconditionne ou qui retraite les intermédiaires ou les substances actives, le certificat d'analyse doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de cette entreprise et faire référence au nom du fabricant d'origine.

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

11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives

11.50 Un programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des substances actives, et les résultats doivent être utilisés pour confirmer les conditions de stockage appropriées, les dates de péremption ou de recontrôle.

11.51 Les méthodes utilisées pour les contrôles de stabilité doivent être validées et doivent être indicatrices de la stabilité.

11.52 Les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être stockés dans des contenants qui simulent le contenant commercialisé. Par exemple, si la substance active est commercialisée en sacs à l'intérieur de fûts en fibres, les échantillons peuvent être conditionnés dans des sacs de la même matière et dans des fûts de taille réduite en matière similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.

11.53 Normalement, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Cependant, lorsque des données issues d'études précédentes montrent que la substance active est présumée stable pendant au moins deux années, moins de trois lots peuvent être utilisés.

11.54 Par la suite, au moins un lot par an de la substance active fabriquée (à moins qu'aucun lot n'ait été produit dans l'année) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité, et contrôlé au moins annuellement pour confirmer la stabilité.

11.55 Pour les substances actives à faible durée de conservation, des contrôles doivent être faits plus fréquemment. Par exemple, pour celles d'origine biologique ou issues des biotechnologies, et pour les autres substances actives à durée de conservation inférieure ou égale à un an, les échantillons utilisés pour le contrôle de stabilité doivent être prélevés et contrôlés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalle trimestriel. Lorsque les données existantes confirment que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, l'élimination de contrôles à des intervalles spécifiques peut être envisagée (par exemple, le contrôle à 9 mois).

11.56 Le cas échéant, les conditions de stockage pour les contrôles de stabilité doivent être cohérentes avec les guides ICH sur la stabilité.

11.6. Dates de péremption et de recontrôle

11.60 Lorsqu'un intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, et qu'une date de péremption ou une date de recontrôle lui est attribuée, les informations sur lesquelles est basée la stabilité doivent être disponibles (par exemple, données publiées, résultats des contrôles).

11.61 Une date de péremption ou de recontrôle pour une substance active doit être fondée sur l'évaluation des données issues des études de stabilité. La pratique courante est d'utiliser une date de recontrôle et non pas une date de péremption.

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

11.63 Un échantillon représentatif doit être prélevé avec l'objectif de réaliser un recontrôle.

11.7. Echantillothèque

11.70 Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non de futurs contrôles de stabilité.

11.71 Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.

11.72 L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.

12. VALIDATION

12.1. Politique de validation

12.10 La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.

12.11 Les paramètres / caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :

- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
- l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
- la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.

12.12 La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

12.2. Documentation de la validation

12.20 Un protocole de validation écrit qui spécifie la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite, doit être établi. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées.

12.21 Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre de procédés à réaliser.

12.22 Un rapport de validation qui renvoie au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et tirant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.

12.23 Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée.

12.3. Qualification

12.30 Avant de débuter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
- la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ;
- la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

12.4. Approches de la validation des procédés

12.40 La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.

12.41 Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.

12.42 La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.

12.43 La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.

12.44 Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production. La validation rétrospective peut être utilisée lorsque :

- les caractéristiques de qualité critiques de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
- les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;
- il n'y a pas eu de défaut critique du procédé, ou du produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes des équipements sans rapport avec leur aptitude à être utilisés pour ce procédé ;
- des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante

12.45 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période examinée, en incluant tous les lots non conformes aux spécifications, et être en nombre suffisant pour démontrer la régularité du procédé. Les échantillons de l'échantillothèque peuvent être testés pour obtenir des données pour valider rétrospectivement le procédé.

12.5. Programme de validation des procédés

12.50 Le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.

12.51 Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.

12.52 La validation des procédés doit confirmer que le profil d'impuretés de chacune des substances actives est compris dans les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou meilleur que celui des données historiques et, le cas échéant, que le profil déterminé lors des études de développement ou sur les lots utilisés pour les études clés toxicologiques et cliniques.

12.6. Revue périodique des systèmes validés

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

12.7. Validation des nettoyages

12.70 Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation des nettoyages doit être orientée vers les situations ou vers les procédés dans lesquels la contamination ou l'accumulation de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active. Par exemple, aux premiers stades de la production, il peut ne pas être nécessaire de valider les procédures de nettoyage des équipements lorsque les résidus sont éliminés lors des étapes ultérieures de purification.

12.71 La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels des équipements. Lorsque diverses substances actives ou intermédiaires sont fabriqués dans les mêmes équipements et que ces équipements sont nettoyés par le même procédé, un intermédiaire ou une substance active représentatif peut être sélectionné pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit être basée sur la solubilité et la difficulté de nettoyage, ainsi que sur le calcul des limites de résidus basées sur l'activité, la toxicité et la stabilité.

12.72 Le protocole de validation d'un nettoyage doit décrire les équipements à nettoyer, les procédures, les matières, les niveaux acceptables de nettoyage, les paramètres à surveiller et à contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également indiquer la nature des échantillons à prélever, et comment ils sont collectés et étiquetés.

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

12.74 Des méthodes analytiques validées ayant la sensibilité nécessaire pour détecter les résidus ou les contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable établi pour chaque résidu ou contaminant. Le niveau de récupération réalisable avec la méthode doit être déterminé. Les limites de résidus doivent être raisonnables, réalisables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nuisible à la santé. Les limites peuvent être établies sur la base de la connaissance de l'activité minimale, pharmacologique, toxicologique ou physiologique de la substance active ou de son composant le plus nuisible pour la santé.

12.75 Les études de nettoyage / décontamination doivent aborder la contamination microbiologique et en endotoxines pour les procédés pour lesquels il est nécessaire de réduire la charge microbiologique totale ou la teneur en endotoxines de la substance active, ou pour d'autres procédés concernés par une telle contamination (par exemple, les substances actives non stériles utilisées pour la fabrication de médicaments stériles).

12.76 Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à intervalles appropriés après leur validation, pour s'assurer que de telles procédures sont efficaces lors de leur utilisation en production de routine. La propreté des équipements peut être surveillée par des contrôles analytiques et un examen visuel, lorsque cela est réalisable. Une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par un échantillonnage et / ou une analyse.

12.8. Validation des méthodes analytiques

12.80 Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit incluse dans la Pharmacopée appropriée ou dans un autre standard de référence reconnu. La pertinence de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d’utilisation et être documentée.

12.81 Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.

12.82 La qualification appropriée des appareils d'analyse doit être prise en compte avant de débuter la validation des méthodes analytiques.

12.83 Les enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

13. MAITRISE DES MODIFICATIONS

13.10 Un système de maîtrise des modifications formalisé doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives.

13.11 Des procédures écrites doivent permettre l'identification, la documentation, une revue appropriée et l'approbation des modifications réalisées sur les matières premières, les spécifications, les méthodes analytiques, les locaux, les systèmes supports, les équipements (y compris le matériel informatique), les étapes des procédés, les articles de conditionnement et d'étiquetage et les logiciels informatiques.

13.12 Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées, et être revue et approuvée par l'unité qualité.

13.13 L'impact potentiel des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et les effets qu'elles peuvent avoir sur le procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quels contrôles complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.

13.14 Lors de la mise en œuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les documents concernés par ces modifications ont été révisés.

13.15 Après la mise en œuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou contrôlés après cette modification doit être effectuée.

13.16 La possibilité que des modifications critiques affectent les dates de recontrôle ou de péremption établies doit être évaluée. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent être placés sous un programme de stabilité accéléré et / ou peuvent être ajoutés au programme de surveillance de la stabilité.

13.17 Les fabricants des médicaments existants doivent être prévenus des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

14. REFUS ET REUTILISATION DES MATIERES

14.1. Refus

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

14.2. Retraitement standard

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

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

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

14.3. Retraitement spécifique

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

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

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

14.4. Récupération des matières et des solvants

14.40 La récupération (par exemple à partir des jus mères ou des filtrats) de réactifs, d'intermédiaires, ou de substance active, est considérée comme acceptable, dès lors que des procédures approuvées existent pour la récupération de ces matières et que les matières récupérées sont conformes à des spécifications appropriées à leur utilisation prévue.

14.41 Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents dans la mesure où les procédures de récupération sont maîtrisées et surveillées afin de s'assurer que les solvants sont conformes à des normes appropriées avant leur réutilisation ou leur mélange avec d'autres matières approuvées.

14.42 Les solvants et les réactifs récupérés peuvent être mélangés aux solvants et aux réactifs neufs si des contrôles appropriés ont montré qu'ils peuvent être utilisés dans tous les procédés de fabrication dans lesquels ils peuvent intervenir.

14.43 L'utilisation de solvants récupérés, des jus mères et des autres matières récupérées doit être documentée de manière appropriée.

14.5. Retours

14.50 Les intermédiaires et les substances actives retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.

14.51 Si les conditions dans lesquelles les intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou transportés avant ou pendant leur retour, ou, si l'aspect des contenants font douter de leur qualité, les intermédiaires ou substances actives retournés doivent être retraités de manière standard ou spécifique ou bien détruits si nécessaire.

14.52 Des enregistrements relatifs aux intermédiaires et aux substances actives retournés doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit inclure :

- le nom et l'adresse du consignataire ;
- les numéros des lots d'intermédiaires ou de substances actives retournés avec la quantité retournée ;
- la raison du retour ;
- l'utilisation ou la destruction des intermédiaires ou des substances actives retournés.

15. RECLAMATIONS ET RAPPELS

15.10 Toutes les réclamations relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite.

15.11 Les enregistrements des réclamations doivent inclure :

- le nom et l'adresse du plaignant ;
- le nom (et, si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation ;
- la nature de la réclamation (avec le nom et le numéro de lot de l'intermédiaire ou de la substance active) ;
- la date de réception de la réclamation ;
- la mesure prise dès la réception de la réclamation (avec la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure) ;
- toute mesure de suivi prise ;
- la réponse faite à l'auteur de la réclamation (avec la date d'envoi de la réponse) ;
- la décision définitive prise pour le lot d'intermédiaire ou de substance active.

15.12 Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en œuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaire immédiates.

15.13 Il doit exister une procédure écrite qui définit les circonstances dans lesquelles le rappel d'un intermédiaire ou d'une substance active doit être envisagé.

15.14 La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et comment la matière rappelée doit être traitée.

15.15 Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales et nationales et / ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés.

16. FABRICANTS SOUS CONTRAT (INCLUANT LES LABORATOIRES)

16.10 Tous les fabricants sous contrat (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ces bonnes pratiques. Un soin particulier doit être apporté à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.

16.11 Les fabricants sous contrat (incluant les laboratoires) doivent être évalués par le donneur d'ordre afin de s'assurer de la conformité aux BPF des opérations spécifiques qui sont réalisées sur les sites des contractants.

16.12 Il doit exister un contrat écrit et approuvé, ou un agrément formel entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit en détail les responsabilités relatives au respect des BPF, y compris les mesures de qualité, de chaque partie.

16.13 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de réaliser un audit de conformité aux BPF des installations du contractant.

16.14 Lorsque la sous-traitance est permise, le contractant ne doit transférer à une tierce partie aucun des travaux qui lui ont été confiés sous contrat, sans une évaluation et une approbation préalable de ces dispositions par le donneur d'ordre.

16.15 Les enregistrements des fabrications et des contrôles de laboratoire doivent être conservés sur le site où les activités sont réalisées et être facilement disponibles.

16.16 Les modifications de procédé, d'équipement, de méthodes de contrôle, de spécifications ou d'autres exigences contractuelles, ne doivent pas être faites sans que le donneur d'ordre en soit informé et approuve ces modifications.

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

17.1. Domaine d'application

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

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

17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués

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

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

17.3. Management de la qualité

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

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

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

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

17.5. Stabilité

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

17.6. Transmission de l'information

17.60 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent transmettre au client toutes les informations relatives à la qualité et à la réglementation qui leurs sont communiquées par le fabricant de substance active ou d'intermédiaire, et transmettre celles qui leurs sont communiquées par le client au fabricant de substance active ou d'intermédiaire.

17.61 L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le reconditionneur ou le réétiqueteur qui fournit la substance active ou l'intermédiaire au client doit lui communiquer le nom du fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire d'origine et le (ou les) numéro(s) du (ou des) lot(s) fourni(s).

17.62 L'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire à la demande des autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés, selon le lien juridique qui existe entre les agents autorisés et le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire. (Dans ce contexte "autorisés" signifie autorisés par le fabricant).

17.63 Les exigences du point 11.4, spécifiques aux certificats d'analyse, doivent être respectées.

17.7. Traitement des réclamations et des rappels

17.70 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver les enregistrements des réclamations et des rappels, tel qu'indiqué dans le chapitre 15, pour toutes les réclamations et tous les rappels portés à leur connaissance.

17.71 Lorsque la situation le justifie, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent examiner la réclamation avec le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, afin de déterminer si une action supplémentaire doit être engagée, soit auprès des autres clients qui ont reçu cette substance active ou cet intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit auprès des deux. Une enquête sur la cause de la réclamation ou du rappel doit être menée et documentée par la partie appropriée.

17.72 Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, l'enregistrement conservé par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doit inclure toute réponse reçue du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire (comprenant la date et les renseignements communiqués).

17.8. Traitement des retours

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

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

18.1. Généralités

18.10 Le chapitre 18 a pour but d'aborder les contrôles spécifiques des substances actives ou des intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation, utilisant des organismes naturels ou recombinants, et qui n'ont pas été pris en compte de manière adaptée dans les précédents chapitres. Il n'a pas pour objectif d'être un chapitre autonome. En général, les principes des BPF des autres chapitres de ce document s'appliquent. Il faut noter que les principes de la fermentation dans les procédés "classiques" pour la production de petites molécules et dans les procédés utilisant les organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et / ou de polypeptides sont les mêmes, bien que le niveau de contrôle diffère. Lorsque cela est pertinent, ce chapitre mentionnera ces différences. En général, le niveau de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour la production de protéines et de polypeptides est plus élevé que celui des procédés de fermentation classiques.

18.11 Le terme "procédé biotechnologique" (biotech) se rapporte à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été générés ou modifiés par la technique de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes ou par une autre technologie, afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par des procédés de biotechnologie sont normalement composées de substances de haut poids moléculaire, telles que les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des dispositions spécifiques sont données dans ce chapitre. Certaines substances actives de bas poids moléculaire, telles que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines, et les hydrates de carbone, peuvent également être produites par la technique de l'ADN recombinant. Le niveau de contrôle pour ces familles de substances actives est similaire à celui de la fermentation classique.

18.12 Le terme "fermentation classique" se rapporte aux procédés utilisant des microorganismes existants dans la nature et / ou modifiés par des méthodes conventionnelles (par exemple, l'irradiation ou la mutagénèse chimique) afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par "fermentation classique" sont normalement des produits de bas poids moléculaire tels que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines et les hydrates de carbone.

18.13 La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en œuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. Il faut noter qu'il peut y avoir des étapes supplémentaires du procédé telles que des modifications physico-chimiques, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et / ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires.

18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Bien que les dispositions ne débutent qu'à l'étape de culture / fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la création d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles appropriés de procédé. Ces dispositions couvrent la culture / fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule.

18.15 Des équipements et des contrôles d'environnement appropriés doivent être utilisés pour minimiser le risque de contamination. Les critères d'acceptation pour la qualité de l'environnement et la fréquence des contrôles doivent dépendre de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, fermés ou confinés).

18.16 En général, les contrôles du procédé doivent prendre en compte :

- la maintenance de la banque de cellules de travail (si nécessaire) ;
- l'inoculation et le développement corrects de la culture ;
- la maîtrise des paramètres critiques de fonctionnement pendant la fermentation / culture cellulaire ;

- la surveillance du procédé pendant la croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de cultures cellulaires) et la productivité si nécessaire ;
- les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants des milieux de culture, tout en protégeant l'intermédiaire ou la substance active de la contamination (particulièrement lorsqu'elle est de nature microbiologique) et d'une perte de qualité ;
- la surveillance de la biocharge et, si besoin est, du niveau d'endotoxines aux étapes appropriées de la production ;
- les aspects de sécurité virale tels que décrits dans le guide Q5A de l'ICH : *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.*

18.17 Si nécessaire, l'élimination des composants des milieux de culture, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés inhérentes au procédé, des impuretés liées au produit et des contaminants doit être démontrée.

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

18.20 L'accès aux banques de cellules doit être limité au personnel autorisé.

18.21 Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir leur viabilité et prévenir leur contamination.

18.22 Les enregistrements de l'utilisation des ampoules extraites des banques de cellules et des conditions de stockage doivent être conservés.

18.23 Si nécessaire, les banques de cellules doivent être périodiquement contrôlées afin de vérifier leur aptitude à être utilisées.

18.24 Pour une description plus complète des banques de cellules, il convient de se référer au guide Q5D de l'ICH: *Qualité des produits biotechnologiques – Caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques / biologiques.*

18.3. Culture cellulaire / Fermentation

18.30 Lorsque l'addition aseptique de substrats cellulaires, de milieux de culture, de milieux tampons et de gaz est requise, des systèmes clos ou confinés doivent être utilisés si possible. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ultérieurs ou additions (milieux de culture, milieux tampons) sont réalisés dans des récipients ouverts, il doit y avoir des contrôles et des procédures en place pour minimiser le risque de contamination.

18.31 Lorsque la qualité de la substance active peut être affectée par la contamination microbienne, les manipulations utilisant des récipients ouverts doivent être réalisées sous un poste de sécurité microbiologique ou dans un environnement contrôlé équivalent.

18.32 Le personnel doit être habillé de manière appropriée et prendre des précautions spéciales en manipulant les cultures.

18.33 Les paramètres critiques de fonctionnement (par exemple, la température, le pH, la vitesse d'agitation, l'addition des gaz, la pression) doivent être surveillés pour assurer la régularité du procédé établi. La croissance des cellules, la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire), et si nécessaire, la productivité, doivent aussi être surveillés. Les paramètres critiques peuvent varier d'un procédé à un autre, et pour la fermentation classique, certains paramètres (la viabilité des cellules, par exemple) peuvent ne pas être surveillés.

18.34 Les équipements utilisés pour la culture cellulaire doivent être nettoyés et stérilisés après utilisation. Si nécessaire, les équipements utilisés pour la fermentation doivent être nettoyés, et décontaminés ou stérilisés.

18.35 Les milieux de culture doivent être stérilisés avant utilisation, le cas échéant, afin de protéger la qualité de la substance active.

18.36 Il doit y avoir des procédures appropriées en place pour détecter la contamination et déterminer les mesures à prendre. Cela doit comprendre des procédures pour déterminer l'impact de la contamination sur le produit et celles pour décontaminer les équipements et les rendre aptes à être utilisés pour la fabrication des lots ultérieurs. Les organismes étrangers observés pendant les procédés de fermentation doivent être identifiés si nécessaire, et les conséquences de leur présence sur la qualité du produit doivent être évaluées, au besoin. Les résultats de telles évaluations doivent être pris en compte lors de la mise à disposition du produit.

18.37 Les enregistrements des cas de contamination doivent être conservés.

18.38 Les équipements non dédiés (multi-produits) peuvent nécessiter des contrôles supplémentaires après leur nettoyage entre les campagnes de produits, si nécessaire, afin de minimiser le risque de contamination croisée.

18.4. Récolte, isolement et purification

18.40 Les étapes de récolte, soit pour éliminer les cellules ou les composants cellulaires, soit pour collecter les composants cellulaires après dislocation des cellules, doivent être réalisées dans des équipements et des zones conçus pour minimiser le risque de contamination.

18.41 Les procédures de récolte et de purification qui éliminent ou inactivent l'organisme producteur, les débris cellulaires, les composants des milieux (tout en minimisant la dégradation, la contamination et la perte de qualité), doivent être adaptées afin de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante.

18.42 Tous les équipements doivent être convenablement nettoyés et, si nécessaire, décontaminés après utilisation. Des lots multiples peuvent être produits successivement sans nettoyage lorsque la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.

18.43 Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification doit être réalisée dans des conditions environnementales aptes à préserver la qualité du produit.

18.44 Des précautions supplémentaires, telles que l'utilisation de résines chromatographiques dédiées ou des contrôles supplémentaires, peuvent s'avérer nécessaires lorsque les équipements sont utilisés pour des produits multiples.

18.5. Etapes d'élimination / d'inactivation virale

18.50 Pour une information plus spécifique il convient de se référer au guide Q5A de l'ICH, *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.*

18.51 Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes critiques pour certains procédés et doivent être réalisées dans les limites de leurs paramètres validés.

18.52 Des précautions appropriées doivent être prises pour prévenir une contamination virale potentielle depuis les étapes précédant jusqu'à celles suivant les étapes d'élimination / d'inactivation virale. C'est pourquoi, les procédés en milieu ouvert doivent être réalisés dans des zones qui sont séparées des autres procédés et qui ont des unités de traitement d'air séparées.

18.53 Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Cependant, si le même équipement doit être utilisé, il doit être nettoyé et décontaminé de manière appropriée avant réutilisation. Des précautions particulières doivent être prises afin de prévenir le report potentiel de virus (par exemple par l'équipement ou par l'environnement) provenant des étapes précédentes.

19. SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES EN ESSAIS CLINIQUES

19.1. Généralités

19.10 Les contrôles décrits dans les chapitres précédents de ces bonnes pratiques ne sont pas tous appropriés pour la fabrication d'une nouvelle substance active utilisée en recherche lors de sa phase de développement. Le chapitre 19 prévoit des dispositions uniquement utilisables dans ces circonstances.

19.11 Les contrôles utilisés dans la fabrication d'une substance active utilisée en essais cliniques doivent être cohérents avec l'étape de développement du médicament incorporant la substance active. Le procédé et les procédures de contrôle doivent être flexibles, de manière à répondre aux modifications au fur et à mesure de l'acquisition de la connaissance du procédé et que les essais cliniques du médicament progressent, depuis la phase d'essais non cliniques jusqu'aux phases d'essais cliniques. Dès que le développement du médicament atteint l'étape où la substance active est produite pour une utilisation dans les médicaments pour essais cliniques, les fabricants doivent assurer que les substances actives sont fabriquées dans des installations adaptées, avec des procédures appropriées de production et de contrôle assurant la qualité de la substance active.

19.2. Qualité

19.20 Des concepts de BPF appropriés doivent être appliqués à la production des substances actives utilisées en essais cliniques avec un mécanisme adapté d'approbation de chaque lot.

19.21 Une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production doit être mise en place pour l'approbation ou le refus de chaque lot de la substance active utilisée en essais cliniques.

19.22 Certaines fonctions de contrôle habituellement réalisées par l'unité qualité peuvent être réalisées par d'autres unités organisationnelles.

19.23 Les mesures de la qualité doivent inclure un système de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des substances actives.

19.24 Les problèmes relatifs au procédé et à la qualité doivent être évalués.

19.25 L'étiquetage des substances actives prévues pour être utilisées en essais cliniques doit être contrôlé de manière appropriée et doit identifier la matière comme étant destinée à une utilisation pour essais cliniques.

19.3. Equipements et installations

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

19.31 Des procédures pour l'utilisation des installations doivent garantir que les matières sont manipulées de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée.

19.4. Contrôle des matières premières

19.40 Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par contrôle, ou reçues avec une analyse du fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire.

19.41 Dans certains cas, l'aptitude d'une matière première à être utilisée peut être déterminée avant son utilisation sur la base de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (par exemple, par un test d'utilisation) plutôt que par contrôle analytique seul.

19.5. Production

19.50 La production des substances actives utilisées en essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lot, ou par d'autres moyens appropriés. Ces documents doivent inclure l'information sur l'utilisation des matières en production, sur les équipements, les procédés, et les observations scientifiques.

19.51 Les rendements attendus peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux fixés pour les procédés de lots commerciaux. Des enquêtes à la suite de variations de rendement ne sont pas exigées.

19.6. Validation

19.60 La validation des procédés pour la production des substances actives pour essais cliniques est normalement inappropriée lorsqu'un seul lot est produit, ou lorsque les modifications du procédé pendant le développement de la substance active rendent la reproduction d'un lot difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, si nécessaire, de la qualification des équipements, garantit la qualité de la substance active pendant sa phase de développement.

19.61 La validation des procédés doit être conduite en conformité avec le chapitre 12 lorsque les lots sont produits pour un usage commercial, même dans le cas d'une production de lots à échelle pilote ou réduite.

19.7. Modifications

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

19.8. Contrôle en laboratoire

19.80 Tant que les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot de substance active pour essais cliniques ne peuvent pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.

19.81 Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.

19.82 L'attribution d'une date de péremption ou de recontrôle telle que définie au point 11.6 s'applique aux substances actives existantes utilisées en essais cliniques. Pour les nouvelles substances actives le point 11.6 ne s'applique pas aux phases préliminaires des essais cliniques.

19.9. Documentation

19.90 Un système doit être en place pour garantir que l'information acquise pendant le développement et la fabrication des substances actives pour essais cliniques est documentée et disponible.

19.91 Le développement et la mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot de substance active pour essais cliniques doivent être documentés de manière appropriée.

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

20. GLOSSAIRE

Adjuvants de procédé

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

Article de conditionnement

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

Assurance qualité (AQ)

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

Biocharge

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

Contamination

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

Contamination croisée

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

Contrôle de la qualité (CQ)

Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Contrôle du procédé

Voir contrôle en cours de procédé

Contrôle en cours de procédé (ou contrôle du procédé)

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

Critères d'acceptation

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

Critique

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

Date de péremption

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

Date de recontrôle

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

Ecart

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

Etalonnage

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

Fabricant sous contrat

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

Fabrication

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

Impureté

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

Intermédiaire

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

Jus mère

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

Lot

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

Matière

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

Matière première

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

Matière première de départ de la substance active

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

Médicament

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

Numéro de lot

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

Procédure

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

Production

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

Profil d'impuretés

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

Protocole de validation

Plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles.

Qualification

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

Quarantaine

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

Rendement attendu

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

Rendement théorique

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

Retraitement spécifique

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

Retraitement standard

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

Signature (signé)

Voir la définition de signé.

Signé (Signature)

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

Solvant

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

Substance active ou substance pharmaceutique

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

Spécification

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

Substance pharmaceutique

Voir substance active

Substance de référence primaire

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

Substance de référence secondaire

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

Système informatique

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

Système informatisé

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

Unité(s) qualité

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

Validation

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

PARTIE III

DOCUMENTS RELATIFS
AUX
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

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

Gestion du risque Qualité (ICH Q9)

Préambule

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

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

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

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

1. Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Champs d'application

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

3. Principes de la gestion du risque qualité

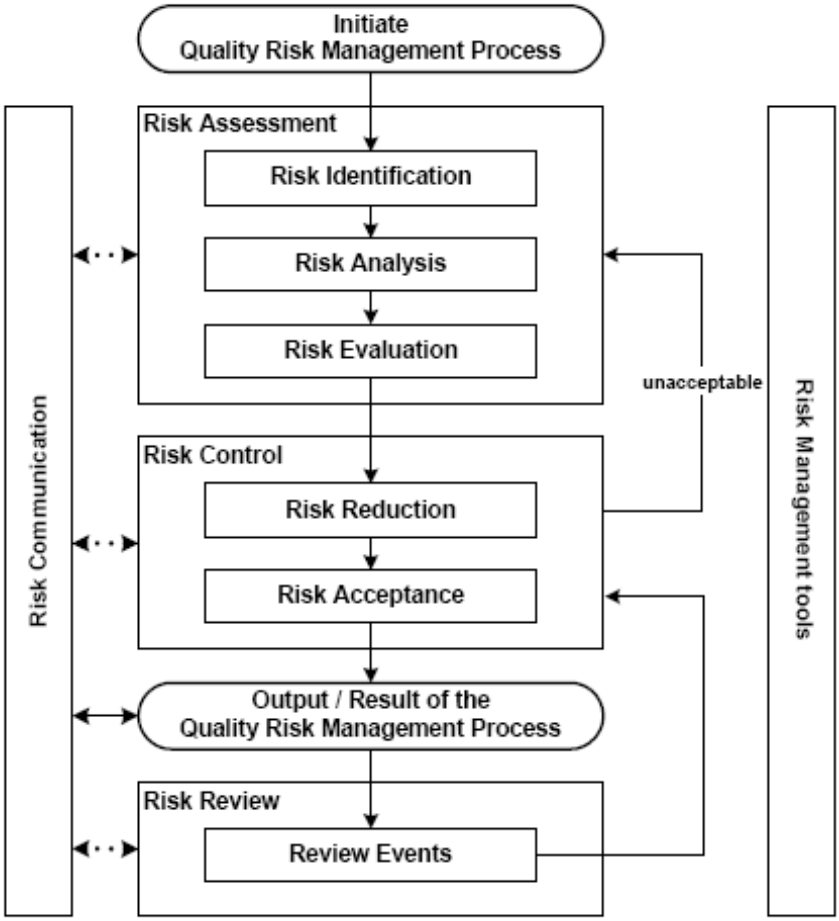
Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

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

4. Processus général de gestion du risque qualité

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

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



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

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

4.1. Responsabilités

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

Les personnes en charge de la décision

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

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

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

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;

- Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque ;

- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires ;

- Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

4.3. Appréciation du risque

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Maîtrise du risque

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

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

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

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

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

4.5. Communication relative au risque

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

4.6. Revue du risque

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

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

5. Méthodologie de gestion du risque

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

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

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

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

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis FMEA) ;

- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) ;

- Arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA) ;

- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ;

- Analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP) ;

- Analyse préliminaire des risques (Preliminary Hazard Analysis - PHA) ;

- Classement et filtration des risques (« risk ranking and filtering ») ;

- Outils statistiques complémentaires (« supporting statistical tools »).

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

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

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

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

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

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

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

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

- Gestion de la qualité.

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

- Développement

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

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

- Activités d'inspection et d'évaluation.

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

7. Définitions

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

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

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

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

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

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

Détectabilité :
Capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

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

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

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

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

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

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

Gravité :
Mesure des conséquences possibles d'un danger.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Références

ICH Q8 Développement pharmaceutique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ISO 7870:1993 – Cartes de contrôle.

ISO 7871:1997 - Cartes des sommes cumulées.

ISO 7966:1993 - Cartes de contrôle pour acceptation.

ISO 8258:1991 - Cartes de contrôle de Shewhart.

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

ANNEXE I : Méthodes et outils de gestion du risque

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

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

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

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

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

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

Cas possibles d'utilisation

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

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

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

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

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

Cas possibles d'utilisation

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

I.4 Arbre des défaillances (FTA)

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

Cas possibles d'utilisation

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

I.5 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

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

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

(1) mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;

(2) déterminer les points de contrôle critiques;

(3) établir les limites critiques;

(4) créer un système de surveillance des points de contrôle critiques;

(5) élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés;

(6) établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP;

(7) mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisations

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique). L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

I.6 Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)

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

Cas possibles d'utilisations

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

I.7 Analyse préliminaire des risques (PHA)

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

L'outil se compose de :

1) l'identification de l'éventualité d'apparition d'un risque,

2) l'évaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique,

3) un classement du danger en combinant la gravité et de la probabilité d'apparition,

4) l'identification des mesures correctives possibles.

Cas possibles d'utilisations

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

I.8 Classement et filtration des risques - "Risk ranking and filtering »

La méthode de « risk ranking and filtering » est un outil de classification et de comparaison des risques entre eux. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite l'évaluation de multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs, liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composantes qui permettent d'identifier les facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risques permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée à l'aide de différents filtres qui permettent de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

Cas possibles d'utilisations

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

I.9 Outils statistiques complémentaires

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

i) Cartes de contrôle, par exemple :

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

ii) Plan d'expériences

iii) Histogrammes

iv) Diagrammes de Pareto

v) Analyse de capabilité des procédés

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

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

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

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

Documentation

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

Vérifier les règles et procédures existantes et envisager leur révision ;

Formation et connaissances

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

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

Défauts qualité

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

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

Audit / Inspection

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

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

Revue périodique

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

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

Gestion du changement / Maîtrise du changement

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

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

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

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

Amélioration continue

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

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

Inspection et évaluation

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

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

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

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

Évaluer l'impact des changements ou des modifications demandés.

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

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

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

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

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

Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication (par exemple, en utilisant des informations provenant du développement pharmaceutique en fonction de l'importance clinique des spécifications qualité et l'aptitude à les contrôler pendant la fabrication).

Diminuer la variabilité des spécifications qualité :

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

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

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

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

Conception des locaux et équipements

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

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

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

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

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

L'hygiène dans les locaux

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

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

Qualification des locaux, du matériel, des utilités.

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

Nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement

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

Déterminer des limites acceptables pour la validation de nettoyage.

Étalonnage/maintenance préventive

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

Systèmes informatisés et automates

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

Déterminer l'étendue de la validation, par exemple :

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

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

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

Matières premières

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

Utilisation des matières

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

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

Stockage, logistique et distribution

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

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

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

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

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

Validation

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

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

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

Échantillonnage et contrôles en cours de fabrication

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

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

Planification des productions.

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

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

Résultats analytiques « hors spécifications »

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

Date de recontrôle / date de péremption

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

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

Conception des conditionnements

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

Système de fermeture du récipient

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

Contrôle des étiquettes

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

Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)

Préambule

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

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

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

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

1. Système qualité pharmaceutique

1.1. Introduction

Ce document établit une nouvelle ligne directrice tripartite ICH qui décrit un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « système qualité pharmaceutique ». Ce terme désigne donc, au sein de ce document, le modèle porté par l'ICH Q10.

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10, en tant que modèle, peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique. Sa mise en place – tout au long du cycle de vie du produit – doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

1.2. Domaine d'application

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

Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes constitutives du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi leurs différences et objectifs propres (voir section 3).

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

- Développement pharmaceutique
  - développement de la substance active ;
  - formulation (y compris le conditionnement et le système de fermeture) ;
  - fabrication des médicaments expérimentaux;
  - développement du système de délivrance (si applicable) ;
  - développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ;
  - développement des méthodes analytiques.
- Transfert de technologie
  - transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication ;
  - transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.

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

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

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

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

1.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires

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

1.5. Les objectifs de l'ICH Q10

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

1.5.1. Assurer la réalisation du produit

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

1.5.2 Etablir et maintenir une phase de maîtrise

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

1.5.3. Faciliter l'amélioration continue

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

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

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

1.6.1 Gestion des connaissances

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

1.6.2. Gestion des risques qualité

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

1.7. Eléments de conception et contenu

a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.

b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents objectifs et degrés de connaissance disponible.

c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontré au niveau du site.

d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous- traitées et des composants achetés, tel que décrit en section 2.7.

e) Les responsabilités de la direction, telles qu'explicitées en section 2, doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.

f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants (cf. section 3) : la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctrices, la gestion des changements et la revue de direction.

g) Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

1.8. Le manuel qualité

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

a) La politique qualité (voir section 2) ;

b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;

c) L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquencement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle.

d) Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique (voir section 2).

2. Responsabilité de la direction

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

2.1. L'engagement de la direction

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

b) La direction doit :

1) Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace

2) Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;

3) Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;

4) Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique.

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

5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;

6) Promouvoir l'amélioration continue ;

7) Engager les ressources appropriées.

2.2. La politique qualité

a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;

b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.

c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.

d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

2.3. Planification de la qualité

a) La direction doit assurer que les objectifs qualité, nécessaires à la mise en œuvre de la politique qualité, sont définis et communiqués.

b) Les objectifs qualité doivent être supportés à tous les niveaux pertinents de l'entreprise.

c) Les objectifs qualité doivent être alignés à la stratégie de l'entreprise et être cohérents avec sa politique qualité.

d) La direction doit fournir les ressources et formations appropriés pour atteindre les objectifs qualité.

e) Les indicateurs de performance mesurant les progrès réalisés dans l'achèvement des objectifs qualité doivent être établis, surveillés, communiqués régulièrement et engagés des actions appropriées, telles que décrites dans la section 4.1 de ce document.

2.4. Gestion des ressources

a) La direction doit déterminer et donner les moyens suffisants et adéquats (humain, financier, matériel, et en termes d'installations et d'équipements) pour mettre en place et maintenir le système qualité pharmaceutique et pour améliorer continuellement son efficacité.

b) La direction doit s'assurer que les ressources sont convenablement utilisées pour un produit, processus ou site.

2.5. Communication interne

a) La direction doit s'assurer que les processus de communication adéquats sont établis et mis en œuvre au sein de l'organisation.

b) Les processus de communication doivent permettre des flux appropriés d'information entre tous les niveaux de l'entreprise.

c) Les processus de communication doivent permettre une remontée appropriée et opportune des problèmes sur la qualité des produits et sur le système qualité pharmaceutique.

2.6. Revue de direction

a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers des revues de direction, et ce, afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.

b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé, de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit en section 3 et 4.

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

Le système qualité pharmaceutique (parmi lequel les responsabilités de la direction décrites au sein de cette section) s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-traitées, ainsi qu'à la qualité des composants achetés. L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous-traitées et de la qualité des composants achetés. Ces processus doivent intégrer la question du risque qualité et :

a) Evaluer, avant tout externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au travers d'une chaîne de décision bien définie (par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation du composant) ;

b) Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités mises en jeu entre les parties impliquées. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ;

c) Surveiller et examiner la performance du contractant et la qualité des composants achetés au fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ;

d) S'assurer de l'origine de tous les composants et matières premières réceptionnés afin de s'assurer qu'ils proviennent d'une chaîne d'approvisionnement agréée.

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

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

a) Les responsabilités sont définies pour toutes les entreprises impliquées ;

b) L'information nécessaire a bien été transférée.

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

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

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

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

3.1.1. Développement pharmaceutique

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

3.1.2. Transfert de technologies

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

3.1.3. Fabrication commerciale

Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis maintenir une phase de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue. Le système qualité pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont régulièrement satisfaites, que la performance du procédé est correctement atteinte, que l'ensemble des systèmes de contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le champ des connaissances est sans cesse élargi.

3.1.4. Arrêt du produit

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

3.2. Les éléments du système qualité pharmaceutique

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

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

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

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

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

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

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

a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir une stratégie de contrôle. Cela peut inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et composants constitutifs du produit, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini et aux méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux d'information amont et aval en temps utile, et les actions préventives et correctives appropriées ;

b) Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques) ;

c) Analyser les paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise ;

d) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit, afin d'identifier les activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou de les maîtriser ;

e) Prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient interne ou externe à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les refus, les non conformités, les rappels, les déviations et les écarts d'audit et d'inspection) ;

f) Fournir les connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du procédé, enrichir l'espace de conception (si établi) et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé.

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

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

3.2.2 Système d'actions correctives et préventives (CAPA)

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

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

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

3.2.3 Système de gestion des changements

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

a) Le système de gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.

b) Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit :

c) La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque ;

d) Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de gestion des changements de l'entreprise ;

Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.

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

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

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

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

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

a) Le système de revue de direction doit inclure :

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

2) Les revues périodiques qualité qui intègrent :

   i. des mesures de la satisfaction client au travers notamment des réclamations et des rappels ;

   ii. les conclusions sur la performance du procédé et sur la surveillance de la qualité du produit ;

   iii. l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.

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

b) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriés, telles que :

   i. Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrications et sur les produits ;

   ii. De la mise à disposition, de la formation, de l'allocation (ou réallocation) de ressources ;

   iii. Du captage et de la diffusion de connaissances.

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

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

4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

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

4.1. Revue de la direction du système qualité pharmaceutique

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

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

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

1) les réclamations, déviations, CAPA et le processus de gestion des changements ;

2) les retours d'information sur les activités sous-traitées ;

3) les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les audits ;

4) les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

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

Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

a) De nouvelles réglementations, directives ou problématiques qualité pouvant impacter le système qualité pharmaceutique ;

b) Des innovations pouvant renforcer le système qualité pharmaceutique ;

c) Des changements d'environnement et d'objectifs commerciaux ;

d) Des changements de droits de propriété des produits.

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

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

a) Des améliorations du système qualité pharmaceutique et des processus associés ;

b) Une allocation ou une réallocation des ressources et/ou de la formation du personnel ;

c) Des révisions de la politique qualité et des objectifs qualité ;

d) La documentation et la communication opportune et efficace des résultats de la revue de direction et des actions mises en œuvre, y compris la remontée appropriée des problèmes à la direction.

5. Glossaire

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

Action corrective :

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

Action préventive :

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

Activités sous-traitées :

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

Amélioration continue :

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

Capacité d'un processus :

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

Direction :

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

Espace de conception :

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

Facilitateur :

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

Flux d'informations en amont / aval :

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

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

Gestion des changements :

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

Gestion des connaissances :

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

Indicateurs de performance :

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

Innovation :

Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)

Management des risques qualité :

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

Manuel qualité :

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

Objectifs qualité :

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

Phase maîtrisée :

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

Planification de la qualité :

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

Politique qualité :

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

Qualité :

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

Réalisation du produit :

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

Stratégie de contrôle :

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

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

Système qualité pharmaceutique (SQP) :

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

ANNEXE 1

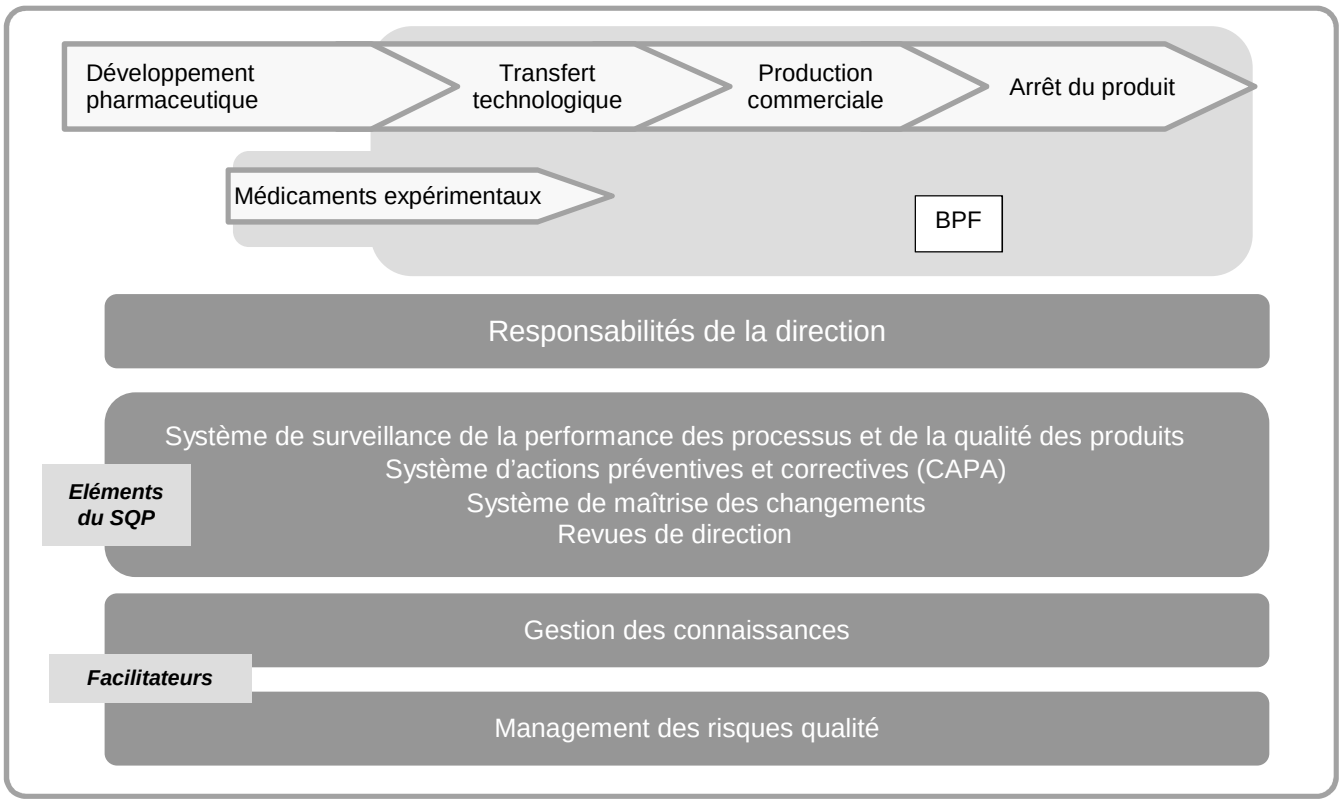
Opportunités potentielles pour améliorer les approches scientifiques et basées réglementairement sur les risques *

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

Scénario et opportunités potentielles

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

ANNEXE 2



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

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

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

Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER A EN-TETE DU FABRICANT EXPORTATEUR]

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

Notes explicatives

1 Nom du produit

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

2 Pays importateur

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

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

4 Teneur/ Dosage

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

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

6 Taille et type de conditionnement

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

7 Numéro de lot

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

8 Date de fabrication

Conformément aux exigences nationales (locales) du pays importateur.

9 Date de péremption

La date apposée sur le conditionnement/ l'étiquette d'un médicament, indiquant 1/ la durée pendant laquelle le produit est conforme aux spécifications autorisée à péremption acceptée par le pays importateur, selon des conditions de conservation définies, et 2/ le moment à partir duquel il ne doit plus être utilisé.

10 Nom, adresse et numéro d'autorisation des établissements de fabrication et de contrôle qualité

Tous les établissements intervenant dans la fabrication du médicament – les étapes de conditionnement et d'étiquetage incluses – et le contrôle qualité du lot doivent être mentionnés avec leur nom, leur adresse et leur numéro d'autorisation. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur l'autorisation de fabrication.

11 Certificats BPF de tous les établissements listés à l'item 10 ou, si disponibles, les numéros de référence EudraGMDP

Les numéros de certificat et/ou numéros de référence EudraGMDP doivent être indiqués sous cet item.

12 Résultats d’analyses

Doivent inclure les spécifications autorisées, tous les résultats obtenus et les références aux les méthodes utilisées (peut faire référence à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et joint).

13 Commentaires/remarques

Toute autre information pouvant être utile à l'importateur et/ ou l'inspecteur vérifiant la conformité du certificat de lot (telle, par exemple, les conditions particulières de stockage ou de transport).

14 Déclaration de certification

L'attestation doit couvrir toutes les activités de fabrication (dont le conditionnement et l’étiquetage) et le contrôle qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : "*Par la présente, j'atteste que les renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de médicament a été* fabriqué*, incluant son conditionnement et son contrôle qualité, par le(s) établissement(s) mentionné(s) ci-dessus, en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire compétente, ainsi qu'avec les exigences/ spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur (ou le dossier du médicament expérimental). Les données visant la fabrication du lot, son conditionnement et ses analyses ont été revues et trouvées conformes aux BPF*".

15 Nom et fonction/ titre de la personne autorisant la libération du lot

Incluant le nom et l’adresse, si plusieurs établissements sont mentionnés à l’item 10.

16 Signature de la personne autorisant la libération du lot

17 Date de signature

Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain

Introduction

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE [1].

Conformément à l'article 46, point f), deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) appropriées. La détermination des BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux présentes lignes directrices. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les BPF appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Il documente les mesures prises.

La procédure d'évaluation/de gestion du risque lié à l'excipient devrait être intégrée dans le système qualité pharmaceutique du titulaire de l'autorisation de fabrication.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait conserver sur place la documentation relative à l'évaluation/la gestion du risque aux fins de la détermination des BPF appropriées concernant les excipients, pour permettre la vérification par les inspecteurs BPF. Il convient d'envisager l'échange d'informations pertinentes issues de l'évaluation du risque avec le fabricant de l'excipient dans un souci d'amélioration continue.

Les excipients de médicaments à usage humain autorisés devraient faire l'objet d'une évaluation du risque telle que définie dans les présentes lignes directrices avant le 21 mars 2016.

CHAPITRE 1 — CHAMP D'APPLICATION

1.1. Les présentes lignes directrices s'appliquent à l'évaluation du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain. Conformément à l'article 1er, point 3) *ter*, de la directive 2001/83/CE, un excipient est tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage.

1.2. Les présentes lignes directrices ne concernent pas les substances ajoutées pour stabiliser les substances actives qui ne peuvent pas exister indépendamment.

[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 (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

CHAPITRE 2 — DÉTERMINATION DES BPF APPROPRIÉES SELON LE TYPE D'EXCIPIENT ET L'UTILISATION PRÉVUE

2.1. Dans le volume 4 d'EudraLex, «Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use» (lignes directrices établissant les bonnes pratiques de fabrication, médicaments à usage humain et à usage vétérinaire), partie III, «GMP related documents» (documents liés aux BPF), «ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)» (ligne directrice ICH Q9 relative à la gestion du risque de qualité), on trouve des principes et des exemples d'outils de gestion du risque qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.

2.2. Ces principes de gestion du risque qualité devraient être utilisés pour évaluer les risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient et pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé. Il convient d'utiliser à cet effet des outils de gestion du risque qualité, tels que ceux qui figurent dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9 (tels que le système HACCP d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques).

2.3. Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération devraient notamment inclure (non limitatif) :

i) l'encéphalopathie spongiforme transmissible ;

ii) la possibilité de contamination virale ;

iii) La possibilité de contamination microbiologique ou par des endotoxines/pyrogènes ;

iv) la possibilité, en général, de présence de toute impureté provenant des matières premières de départ, notamment des aflatoxines ou des pesticides, ou produite dans le cadre du procédé et transférée, par exemple les solvants résiduels et les catalyseurs ;

v) l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles ;

vi) la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations dédiées ;

vii) le contrôle de l'environnement et les conditions de transport et de stockage, y compris, s'il y a lieu, la gestion de la chaîne du froid ;

viii) la complexité de la chaîne d'approvisionnement ;

ix) la stabilité de l'excipient ;

x) la preuve de l'intégrité du conditionnement.

2.4. En outre, en ce qui concerne l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait tenir compte des éléments suivants :

i) la forme pharmaceutique et l'utilisation du médicament contenant l'excipient ;

ii) la fonction de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc... ;

iii) la proportion de l'excipient dans la composition du médicament ;

iv) la consommation journalière de l'excipient par le patient ;

v) les défauts de qualité ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau mondial qu'à celui d'une entreprise locale ;

vi) le fait que l'excipient soit un mélange ou non ;

vii) les effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament ;

viii) d'autres facteurs dont la pertinence pour garantir la sécurité des patients est identifiée ou avérée.

2.5. Après avoir défini et documenté le profil de risque de l'excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait définir et documenter les éléments figurant dans EudraLex, volume 4, qui doivent selon lui être en place afin de contrôler et de maintenir la qualité de l'excipient, par exemple l'annexe 1 et/ou l'annexe 2 ou la partie II : «Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials» (exigences de base pour les substances actives utilisées en tant que matières premières).

2.6. Ces éléments varient en fonction de la source, de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation prévue de l'excipient, mais le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait au minimum tenir compte des principes BPF suivants :

i) l'établissement et la mise en application d'un système de qualité pharmaceutique efficace ;

ii) un personnel compétent et dûment qualifié en nombre suffisant ;

iii) des descriptions de fonction détaillées pour les dirigeants et le personnel encadrant responsable des activités liées à la fabrication et à la qualité ;

iv) des programmes de formation pour tout le personnel concerné par les activités de fabrication et de qualité ;

v) des programmes de formation en matière de santé, d'hygiène et d'habillement identifiés comme nécessaire au regard des activités prévues ;

vi) la mise à disposition et l'entretien de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues ;

vii) des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité ;

viii) Des systèmes de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires et des excipients pour garantir une traçabilité complète ;

ix) un programme de qualification des fournisseurs ;

x) un système de contrôle qualité de l'excipient et un responsable, indépendant de la production, pour la libération des lots ;

xi) la conservation d'enregistrements concernant les matières entrantes et les excipients et d'échantillons d'excipients pendant les durées prévues dans EudraLex, volume 4, partie II ;

xii) des systèmes garantissant que toute activité sous-traitée fait l'objet d'un contrat écrit ;

xiii) l'existence d'un système efficace permettant l'examen des réclamations et le rappel des excipients ;

xiv) un système de gestion des modifications et des déviations ;

xv) un programme d'auto-inspection ;

xvi) le contrôle de l'environnement et des conditions de stockage.

CHAPITRE 3 — DÉTERMINATION DU PROFIL DE RISQUE DU FABRICANT DE L'EXCIPIENT

3.1. Après la détermination des BPF appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les BPF requises, d'une part, et les activités et les capacités du fabricant de l'excipient, d'autre part.

3.2. Les données/éléments à l'appui de cette analyse des écarts devraient provenir d'un audit ou d'informations reçues du fabricant de l'excipient.

3.3. Il y a lieu de prendre en considération la certification des systèmes qualité et/ou des BPF obtenue par le fabricant de l'excipient ainsi que les normes en fonction desquelles elle a été octroyée, étant donné que cette certification peut satisfaire aux conditions requises.

3.4. Tout écart observé entre les BPF requises et les activités et capacités du fabricant de l'excipient devrait être documenté. En outre, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait procéder à une nouvelle évaluation du risque afin de déterminer le profil de risque (faible, moyen ou élevé, par exemple) du fabricant de l'excipient. Il convient de suivre, à cette fin, les indications figurant dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9. Les outils de gestion du risque de la qualité tels que ceux qui y sont énumérés, notamment le système HACCP, devraient être utilisés.

3.5. Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus en passant par le contrôle, pour les différents profils de risque et mettre en place, sur cette base, une stratégie de contrôle telle que l'audit, l'obtention de documents et la réalisation d'essais.

CHAPITRE 4 — CONFIRMATION DE L'APPLICATION DE BPF APPROPRIÉES

4.1. Une fois que les BPF appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient ont été définis, une revue continue des risques devrait être réalisé sur la base de critères tels que :

i) le nombre de défauts par rapport au nombre de lots d'excipient reçus ;

ii) le type et la gravité de ces défauts ;

iii) le suivi et l'analyse tendancielle de la qualité de l'excipient ;

iv) la perte d'une certification du système de qualité et/ou des BPF par le fabricant de l'excipient ;

v) l'observation des tendances des attributs qualité du médicament, en fonction de la nature et du rôle de l'excipient ;

vi) les changements intervenus chez le fabricant de l'excipient en matière d'organisation, de procédures ou au niveau technique/du procédé ;

vii) un audit ou un nouvel audit du fabricant de l'excipient ;

viii) des questionnaires.

Sur la base des résultats de l'analyse des risques, la stratégie de contrôle établie devrait être réexaminée et révisée si nécessaire.

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

1.1. CHAMP D'APPLICATION
1.2. PRINCIPES GENERAUX

2. APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE

2.1. INTRODUCTION
2.2. APPLICATION DE L'APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE PAR LES FABRICANTS DE MTI
2.3. EXEMPLES D'APPLICATION DE L'APPROCHE FONDEE SUR LE RISQUE
2.3.1. Approche fondée sur le risque relative aux matières premières
2.3.2. Approche fondée sur le risque relative à la stratégie d'analyse
2.3.3. Autres aspects pertinents pour les MTI non soumis à une manipulation substantielle
2.3.4. Autres aspects pertinents pour les MTI expérimentaux

3. PERSONNEL

3.1. PRINCIPES GENERAUX
3.2. FORMATION
3.3. HYGIENE
3.4. POSTES CLES

4. LOCAUX

4.1. PRINCIPES GENERAUX
4.2. INSTALLATION MULTI-PRODUITS
4.2.1. Séparation dans l'espace
4.2.2. Séparation dans le temps
4.3. ZONES DE PRODUCTION
4.3.1. Conception et construction
4.3.2. Environnement aseptique
4.3.3. Surveillance de l'environnement
4.3.4. Évacuations
4.4. ZONES DE STOCKAGE
4.5. ZONES DE CONTROLE DE LA QUALITE
4.6. ZONES ANNEXES

5. ÉQUIPEMENTS

5.1. PRINCIPES GENERAUX
5.2. MAINTENANCE, NETTOYAGE, REPARATION

6. DOCUMENTATION

6.1. PRINCIPES GENERAUX
6.2. SPECIFICATIONS ET INSTRUCTIONS
6.3. ENREGISTREMENTS/RAPPORTS
6.4. AUTRE DOCUMENTATION
6.5. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS
6.6. TRAÇABILITE

7. MATIERES PREMIERES DE DEPART ET MATIERES PREMIERES

7.1. PRINCIPES GENERAUX
7.2. MATIERES PREMIERES
7.3. MATIERES PREMIERES DE DEPART

8. LOTS DE SEMENCES ET SYSTEME DE BANQUE DE CELLULES

9. PRODUCTION

9.1. PRINCIPES GENERAUX
9.2. MANUTENTION DES MATIERES ET DES PRODUITS ENTRANTS
9.3. UTILITES
9.3.1. Eau
9.3.2. Gaz médicinaux
9.3.3. Vapeur propre
9.4. PREVENTION DE LA CONTAMINATION CROISEE LORS DE LA PRODUCTION
9.5. FABRICATION ASEPTIQUE
9.5.1. Principes généraux
9.5.2. Validation du procédé aseptique
9.5.3. Stérilisation
9.6. AUTRES PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT
9.7. CONDITIONNEMENT
9.8. PRODUITS FINIS
9.9. PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES

10. QUALIFICATION ET VALIDATION

10.1. QUALIFICATION DES LOCAUX ET DES EQUIPEMENTS
10.1.1. Principes généraux
10.1.2. Étapes du processus de qualification
10.2. VALIDATION DU NETTOYAGE
10.3. VALIDATION DU PROCEDE
10.4. VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE
10.5. VALIDATION DES CONDITIONS DE TRANSPORT

11. PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS

11.1. PRINCIPES GENERAUX
11.2. PERSONNE QUALIFIEE
11.3. LIBERATION DES LOTS
11.3.1. Processus de libération des lots
11.3.2. Libération des lots avant l'obtention des résultats du contrôle de la qualité
11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée
11.4. GESTION DES DEVIATIONS NON PLANIFIEES
11.5. ADMINISTRATION D'UN PRODUIT NON CONFORME AUX SPECIFICATIONS

12. CONTROLE DE LA QUALITE

12.1. PRINCIPES GENERAUX
12.2. ÉCHANTILLONNAGE
12.2.1. Principes généraux
12.2.2. Conservation des échantillons
12.3. CONTROLE
12.4. PROGRAMME DE SUIVI DE LA STABILITE

13. ACTIVITES EXTERNALISEES

13.1. PRINCIPES GENERAUX
13.2. OBLIGATIONS DU DONNEUR D'ORDRE
13.3. OBLIGATIONS DU SOUS-TRAITANT

14. DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE PRODUITS

14.1. DEFAUTS QUALITE
14.2. RAPPELS DE PRODUITS ET AUTRES ACTIONS VISANT A REDUIRE LES RISQUES

15. MESURES DE CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LES MTI COMPOSES EN TOUT OU PARTIE D'OGM

16. RECONSTITUTION DU PRODUIT APRES LIBERATION DES LOTS

16.1. ACTIVITES DE RECONSTITUTION
16.2. OBLIGATIONS DU FABRICANT DES MTI CONCERNANT LES ACTIVITES DE RECONSTITUTION

17. PRODUCTION AUTOMATISEE DES MTI

17.1. PRINCIPES GENERAUX
17.2. ÉQUIPEMENT AUTOMATISE
17.3. PERSONNEL
17.4. LOCAUX
17.5. VALIDATION DE LA PRODUCTION ET DU PROCEDE
17.6. PERSONNE QUALIFIEE ET CERTIFICATION DES LOTS

GLOSSAIRE

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/CE[1] (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° 1394/2007[2] 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° 536/2014[3], 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/C[4] 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

[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.

sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique. Il est à noter cependant que des modifications non substantielles peuvent être apportées aux procédures et informations figurant dans le dossier du médicament expérimental sans l'accord préalable des autorités compétentes[5]. 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 connaitre 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 particulaire 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 guide[6] 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 visuelle[7]) 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 influer 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 maitrise 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.

<u>Surveillance des particules non viables</u>

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 ≥ 0,5 µm/m^3		Nombre maximal recommandé pour des particules ≥ 5 µm/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 particulaire 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 particulaire 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 ≥ 5,0 µm 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 ≥ 5,0 µm 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 canalisation 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 expérimental[9].

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 influer 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 récipients, 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 influer 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 œuvre[10].

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 autorisé[11]. Pour les cellules et les tissus non couverts par la directive 2004/23/CE[12] ou la directive 2002/98/CE[13] 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 L1243-2 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, les 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 européenne[16] 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 médicinaux

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 rationnel 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. <u>Production en système clos, dans un isolateur, ou dans des isolateurs à pression positive :</u> 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 fermés[17] 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 H_2O_2).

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 débuter 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 groupées[19]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 influer sur 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 réplication 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.

[21] Articles 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, les 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 nécessite 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'entrainer 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 maitriser 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 particulaire 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 particulaires 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.

ANNEXES

(LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES)

ANNEXE 1 : FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES

Table des matières

Numéro de Section	*Descriptif*
1- Champ d'application	Inclut d'autres cas (autres que les produits stériles) où les principes généraux de cette annexe peuvent être appliqués.
2- Principe	Principes généraux appliqués à la fabrication de produits stériles.
3- Système Qualité	Souligne les exigences spécifiques du système qualité pharmaceutique appliqué aux produits stériles.
4- Locaux	Recommandations portant sur les considérations spécifiques en matière de conception des locaux ainsi que sur la qualification des locaux, y compris l'utilisation des technologies barrières.
5- Equipements	Recommandations portant sur la conception et le fonctionnement des équipements.
6- Utilités	Recommandations portant sur les utilités, telles que l'eau, le gaz et le vide.
7- Personnel	Recommandations concernant la formation, les connaissances et compétences spécifiques à acquérir. Traite également des recommandations en matière de qualification du personnel.
8- Production et technologies spécifiques	Recommandations concernant les modalités de la répartition aseptique et de la stérilisation terminale, les exigences en matière de stérilisation des produits, des équipements et des articles de conditionnement. Recommandations concernant les différentes technologies telles que la lyophilisation et les technologies de formage/répartition/scellage, pour lesquelles des exigences spécifiques s'appliquent.
9- Environnement et processus	Cette section diffère des éléments prévus en section 4, et s'applique ici à la surveillance de routine en lien avec la conception des systèmes, l'établissement de niveaux d'alerte et de limites d'action et l'examen des tendances.
10- Contrôle qualité (CQ)	Recommandations en matière de contrôle de la qualité relatif aux produits stériles.
11- Glossaire et acronymes	Clarifications de certaines terminologies spécifiques.

1. CHAMP D'APPLICATION

La fabrication de produits stériles couvre un large éventail de produits (substance active, excipient, article de conditionnement primaire et produit fini), de présentations (de la dose unique au format multi-dose), de procédés (des systèmes hautement automatisés aux procédés manuels) et de technologies (biotechnologies, systèmes classiques de fabrication et systèmes clos). La présente annexe fournit des recommandations qui doivent être utilisées pour la conception et la surveillance des locaux, des équipements, des systèmes et des procédures utilisés pour la fabrication de tous les produits stériles, en appliquant les principes de gestion du risque qualité, afin de s'assurer que la contamination microbienne, particulaire et par des endotoxines/pyrogènes est évitée dans le produit fini.

La gestion du risque qualité s'applique au présent document dans son intégralité et ne sera normalement pas mentionnée dans des paragraphes spécifiques. Lorsque des limites, des fréquences ou des plages spécifiques sont mentionnées, celles-ci doivent être considérées comme une exigence a minima. Elles sont basées sur l'expérience des autorités dans la gestion des problématiques qui ont été identifiées et qui ont eu une incidence sur la sécurité des patients.

L'objectif de cette annexe est de fournir un guide pour la fabrication des produits stériles. Toutefois, certains principes et recommandations, tels que la stratégie de maîtrise de la contamination, la conception des locaux, la classification des salles propres, la qualification, l'habillage du personnel, la validation et la surveillance, peuvent être utilisés dans le cadre de la fabrication d'autres produits qui ne sont pas destinés à être stériles tels que certains liquides, crèmes, pommades et intermédiaires biologiques à faible biocharge, notamment lorsque la maitrise et la réduction de la contamination microbiologique, particulaire et en endotoxines/pyrogènes sont considérées comme importantes. Lorsqu'un fabricant choisit d'appliquer ces recommandations aux produits non stériles, il doit clairement documenter quels principes ont été adoptés et démontrer la conformité à ces principes.

2. PRINCIPE

2.1 La fabrication de produits stériles est soumise à des exigences particulières afin de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire ou par des endotoxines/pyrogènes. Les domaines clés suivants doivent être pris en considération :

i. Les locaux, les équipements et les procédés doivent être conçus, qualifiés et/ou validés de manière appropriée et, le cas échéant, faire l'objet d'un suivi en continu, conformément aux lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF). L'utilisation de technologies appropriées (par exemple, les systèmes barrières à accès restreint (RABS), les isolateurs, les systèmes robotisés, les méthodes rapides/alternatives et les systèmes de surveillance en continu) doit être envisagée pour accroître la protection du produit contre d'éventuelles sources externes de contaminations microbiennes, d'endotoxines/pyrogènes ou de particules en provenance notamment du personnel, du matériel ou de l'environnement, et contribuer à la détection rapide des contaminants potentiels dans l'environnement et le produit.

ii. Le personnel doit avoir les qualifications, l'expérience, la formation et le comportement adaptés, en mettant l'accent sur les principes relatifs à la protection des produits stériles durant les opérations de fabrication et de distribution.

iii. Les procédés et les systèmes de surveillance pour la fabrication de produits stériles doivent être conçus, mis en service, qualifiés, surveillés et régulièrement réévalués par du personnel possédant les connaissances appropriées en matière de procédés, d'ingénierie et de microbiologie.

iv. Les matières premières et les articles de conditionnement doivent faire l'objet de contrôles et d'essais appropriés afin de s'assurer que le niveau de biocharge et d'endotoxines/pyrogènes convient à l'utilisation.

2.2 Les installations, les équipements, les activités de fabrication et les procédés doivent être considérés conformément aux principes de gestion du risque qualité afin de permettre, proactivement, d'identifier, d'évaluer scientifiquement et de contrôler les risques potentiels pour la qualité. Lorsque des approches alternatives sont utilisées, celles-ci doivent être étayées de façon appropriée par une justification, une évaluation des risques et leur atténuation, afin de répondre aux attentes de la présente annexe.

Dans un premier temps, la gestion du risque qualité doit prioritairement considérer une conception appropriée de l'installation, des équipements et des procédés, puis la création de procédures adaptées et enfin, la mise en place de systèmes de surveillance permettant de démontrer que la conception et les procédures ont été correctement mises en œuvre et continuent de fonctionner conformément aux attentes. La surveillance ou les tests, individuellement, ne suffisent pas à l'assurance de stérilité des produits fabriqués.

2.3 Une stratégie de contrôle de la contamination (CCS) doit être mise en place pour l'ensemble des installations afin de définir tous les points critiques de contrôle et d'évaluer l'efficacité des moyens de maitrise (conception, documentation technique et organisationnelle) et l'efficacité des mesures de surveillance utilisées pour gérer les risques affectant la qualité et la sécurité des médicaments. La stratégie CCS doit conduire à une assurance forte en matière de prévention des contaminations. La CCS doit faire l'objet d'une revue régulière et, le cas échéant, faire l'objet d'une mise à jour, afin d'améliorer en permanence les méthodes de fabrication et de contrôle. Son efficacité doit être revue périodiquement. Lorsque des systèmes de maîtrise sont déjà en place et gérés de manière appropriée, ceux-ci peuvent être conservés, mais ils doivent être référencés dans la CCS et les interactions existantes entre ces systèmes doivent être maitrisées.

2.4 Le contrôle de la contamination et les mesures prises pour réduire les risques de contamination par les microbes, les endotoxines/pyrogènes et les particules comprennent des séries interdépendantes de pratiques et de mesures. Celles-ci sont généralement évaluées, contrôlées et surveillées individuellement, mais leur efficacité collective doit être considérée dans son ensemble.

2.5 Le développement de la CCS requiert une connaissance détaillée des techniques et des procédés. Les sources potentielles de contamination peuvent être liées aux débris microbiens et cellulaires (par exemple pyrogènes, endotoxines) ainsi qu'aux particules (par exemple de verre ou d'autres particules visibles et subvisibles).

Les éléments à prendre en considération dans une CCS doivent inclure (sans s'y limiter) :

i. La conception de l'installation et des procédés, y compris la documentation associée.

ii. Les locaux et les équipements.

iii. Le personnel.

iv. Les utilités.

v. Le contrôle des matières premières — y compris les contrôles en cours de fabrication.

vi. Les contenants et les composants de fermeture.

vii. L'agrément des fournisseurs — tels que les fournisseurs de composants clés, les prestataires de stérilisation des composants et des systèmes à usage unique (SUS) et les prestataires de services pour les activités critiques.

viii. La gestion des activités externalisées et la disponibilité ou la transmission d'informations essentielles entre les parties impliquées, par exemple pour les prestations de stérilisation.

ix. La gestion de risques des procédés.

x. La validation des procédés.

xi. La validation des procédés de stérilisation.

xii. La maintenance préventive des équipements, des utilités et des locaux (maintenance planifiée et non planifiée) selon une approche garantissant l'absence de risque supplémentaire de contamination.

xiii. Le nettoyage et la désinfection.

xiv. Les systèmes de surveillance y compris une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes alternatives scientifiquement éprouvées optimisant la détection de la contamination de l'environnement.

xv. Les mécanismes de prévention : analyse des tendances, investigation détaillée, détermination des causes racines, actions correctives et préventives (CAPA) et outils d'investigation suffisants.

xvi. L'amélioration continue basée sur les informations acquises de ce qui précède.

2.6 La CCS doit tenir compte de tous les aspects du contrôle de la contamination et prévoir une revue continue et périodique donnant lieu, le cas échéant, à des mises à jour au sein du système qualité pharmaceutique. Les changements planifiés apportés aux systèmes en place doivent être évalués en fonction de toute incidence sur la CCS, que ce soit avant ou après leur mise en œuvre.

2.7 Le fabricant doit prendre toutes les mesures et précautions nécessaires pour assurer la stérilité des produits fabriqués dans ses installations. L'assurance de la stérilité ou de tout autre aspect de la qualité ne doit pas reposer uniquement sur un procédé de stérilisation terminale ou le contrôle qualité du produit fini.

3. SYSTÈME QUALITE PHARMACEUTIQUE (SQP)

3.1 La fabrication de produits stériles est une activité complexe qui requiert des contrôles et des mesures spécifiques pour assurer la qualité des produits fabriqués. Par conséquent, le système qualité pharmaceutique du fabricant doit considérer les exigences spécifiques de la fabrication des produits stériles et veiller à ce que toutes les activités soient efficacement maîtrisées de manière à ce que le risque de contamination microbienne, particulaire ou par des endotoxines/pyrogènes soit minimal dans les produits stériles. Outre les exigences relatives au système qualité pharmaceutique détaillées au chapitre 1 des BPF (Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - Partie I), le système qualité pharmaceutique pour la fabrication de produits stériles doit aussi s'assurer que :

i. Un système efficace de gestion des risques est intégré à toutes les étapes du cycle de vie du produit dans le but de réduire la contamination microbienne et d'assurer la qualité des produits stériles fabriqués.

ii. Le fabricant dispose d'une connaissance et d'une expertise suffisantes en ce qui concerne les produits fabriqués, les équipements, les méthodes d'ingénierie et de fabrication utilisées qui ont une incidence sur la qualité du produit.

iii. L'analyse des causes racines des défaillances des procédures, des procédés ou des équipements est effectuée de manière à ce que le risque pour le produit soit correctement identifié et évalué, de façon à mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives (CAPA) appropriées.

iv. La gestion des risques est appliquée à l'élaboration et à la mise à jour de la CCS, afin d'identifier, d'évaluer, de réduire/éliminer (le cas échéant) et de maitriser les risques de contamination. La gestion des risques doit être documentée et inclure la justification des décisions de réduction des risques et d'acceptation du risque résiduel.

v. La direction du fabricant doit superviser efficacement la surveillance tout au long du cycle de vie de l'installation et du produit. Les résultats de la gestion des risques doivent être revus régulièrement dans le cadre de la gestion continue de la qualité, notamment en cas de changement ou en cas d'apparition d'un problème notable, ainsi que lors des revues qualité produit.

vi. Les procédés associés à la production, au stockage ou au transport des produits stériles ne doivent pas compromettre leur qualité. Parmi les aspects à prendre en considération figurent : l'intégrité des contenants, les risques de contamination et la prévention des dégradations en veillant à ce que les produits soient conservés conformément aux conditions de stockage enregistrées.

vii. Les personnes responsables de la certification / libération des produits stériles ont un accès approprié à l'information sur la fabrication et la qualité et possèdent les connaissances et l'expertise nécessaires dans la fabrication des produits stériles et les attributs qualité critiques qui y sont associés. Ceci afin de permettre à ces personnes de déterminer si les produits stériles ont été fabriqués conformément aux spécifications enregistrées et au procédé approuvé et s'ils sont de la qualité requise.

3.2 Toutes les non-conformités, telles que les essais de stérilité non conformes, les dépassements des seuils lors de la surveillance environnementale ou les écarts par rapport aux procédures établies doivent faire l'objet d'une investigation appropriée avant la certification/ libération du lot. L'enquête doit déterminer l'impact potentiel sur les procédés et la qualité des produits et déterminer si d'autres lots ou d'autres procédés sont potentiellement concernés. La raison d'inclure ou d'exclure un lot ou un produit du champ d'application de l'investigation doit être clairement justifiée et enregistrée.

4. LOCAUX

4.1 La fabrication des produits stériles doit être effectuée dans des salles propres appropriées, dont l'accès doit se faire par des vestiaires qui servent de sas au personnel et par des sas pour les équipements et les matières. Les salles propres et les vestiaires doivent être entretenus selon des standards de propreté appropriés et alimentés par un air filtré sur des filtres d'une efficacité appropriée. Les contrôles et la surveillance doivent être scientifiquement justifiés. Ils doivent évaluer efficacement les conditions environnementales des salles propres, des sas et des trappes de transfert.

4.2 Les différentes opérations de préparation des composants, du produit et de répartition doivent être effectuées au moyen de mesures de séparation techniques et opérationnelles appropriées dans des installations ou des salles propres afin d'éviter tout risque de contamination ou de mélange.

4.3 Les RABS ou les isolateurs permettent d'assurer les conditions requises et de réduire les risques de contamination microbienne liées aux interventions humaines directes dans la zone critique. Leur utilisation doit être envisagée dans la CCS. Toute autre approche que l'utilisation de RABS ou d'isolateurs doit être justifiée.

4.4 Pour la fabrication des produits stériles, il existe quatre classes de salle/zone propres.

Classe A : La zone critique pour les opérations à haut risque (par exemple, les lignes de fabrication aseptique, y compris les zones de répartition, la localisation des bols de bouchon, la localisation des contenants de conditionnement primaire ouverts ou la réalisation de connexions aseptiques sous la protection d'air primaire). Normalement, de telles conditions sont assurées par la protection d'un flux d'air unidirectionnel localisé, tels que les postes de travail à flux d'air unidirectionnel au sein du RABS ou de l'isolateur. Le maintien d'un flux d'air unidirectionnel doit être démontré et qualifié pour l'ensemble de la zone de classe A. L'intervention directe (par exemple, sans la protection d'une barrière équipée de gants) dans la zone de classe A par les opérateurs doit être réduite par la conception des locaux, des équipements, des procédés et des procédures.

Classe B : Pour la préparation et la répartition aseptique, il s'agit de la zone propre servant d'environnement à la classe A (en dehors de la technologie d'isolateur). Les pressions différentielles d'air doivent être surveillées en continu. Les salles propres de classe inférieure à la classe B peuvent être considérées lorsque la technologie d'isolateur est utilisée (voir 4.20).

Classes C et D : Il s'agit de salles propres utilisées pour effectuer des étapes moins critiques de la fabrication de produits stériles répartis de manière aseptique ou pour installer des isolateurs. Elles peuvent également être utilisées pour la préparation/répartition de produits stérilisés en terminal. (Voir la section 8 pour plus de détails sur les activités de stérilisation terminale).

4.5 Dans les salles propres et les zones critiques, toutes les surfaces exposées doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de microorganismes.

4.6 Pour réduire l'accumulation de poussières et faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Ainsi, la présence de rebords, d'étagères, d'armoires et d'équipements doit être réduite. Les portes doivent être conçues pour éviter les recoins qui ne peuvent pas être nettoyés. Les portes coulissantes ne sont pas souhaitables pour cette raison.

4.7 Les matériaux utilisés dans les salles propres, tant pour la construction de la salle que pour les éléments utilisés dans la pièce, doivent être choisis afin de réduire la libération de particules et de permettre si nécessaire l'utilisation répétée d'agents de nettoyage, de désinfectants et de sporicides.

4.8 Les plafonds doivent être conçus et scellés afin d'éviter toute contamination provenant de l'espace situé au-dessus.

4.9 Les éviers et les siphons doivent être exclus des zones de classe A et B. Dans les autres salles propres, des systèmes anti-retour doivent être installés entre la machine ou les éviers et les siphons. Les siphons dans les salles propres de classe inférieure doivent être équipés de systèmes anti-retour ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux et doivent être régulièrement nettoyés, désinfectés et entretenus.

4.10 Le transfert d'équipements et de matières entre l'extérieur et l'intérieur des salles propres et des zones critiques est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. Toutes les activités susceptibles de compromettre la propreté des salles propres ou des zones critiques doivent être évaluées et, si elles ne peuvent être éliminées, des mesures de maitrise appropriées doivent être mises en œuvre.

4.11 Le transfert de matières, d'équipements et de composants vers les zones de classe A ou B doit être effectué au moyen d'un processus unidirectionnel. Dans la mesure du possible, les articles doivent être stérilisés et transférés vers ces zones à travers des stérilisateurs à double porte (par exemple, un autoclave, un four à double porte ou un tunnel de dépyrogénation) scellés dans le mur. Quand la stérilisation, lors du transfert des articles n'est pas possible, une procédure qui atteint le même objectif de ne pas introduire de contaminant doit être validée et mise en œuvre (par exemple, à l'aide d'un procédé de désinfection efficace lors du transfert, de systèmes de transfert rapide pour les isolateurs ou, pour les matières gazeuses ou liquides, d'un filtre de rétention bactérienne). Le retrait d'articles des zones de classe A et B (par exemple, matériels, déchets, prélèvements environnementaux) doit être effectué au moyen d'un processus unidirectionnel distinct. Si cela n'est pas possible, une procédure de gestion des mouvements (entrants/sortants) non simultanés doit être envisagée et des mesures de maitrise adoptées afin d'éviter une contamination potentielle des articles entrants.

4.12 Les sas doivent être conçus et utilisés pour assurer la séparation physique et réduire la contamination microbienne et particulaire des différentes zones. Ils doivent être présents pour les matières/matériels et le personnel se déplaçant entre différentes classes. Dans la mesure du possible, les sas utilisés pour le passage du personnel doivent être séparés de ceux utilisés pour le transfert des matières/ matériels. Lorsque cela n'est pas réalisable, une procédure de transfert (personnel/matières ou matériels) non simultané doit être envisagée. Les sas doivent être alimentés efficacement en air filtré pour s'assurer que la classe de la salle propre est maintenue. La dernière partie du sas doit être, au repos, de la même classe (particules viables et totales) que la salle propre dans laquelle elle conduit. L'utilisation de vestiaires séparés pour entrer et sortir de la zone de classe B est souhaitable. Lorsque cela n'est pas réalisable, il convient d'envisager une procédure qui évite des entrée/sortie simultanées Lorsque la CCS indique que le risque de contamination est élevé, il convient d'utiliser des vestiaires séparés pour entrer et sortir des zones de production.

Les sas doivent être conçus comme suit :

i. Sas personnel : zones utilisées pour l'entrée du personnel avec une progression dans la propreté (par exemple, de la zone de classe D à la zone de classe C jusqu'à la zone de classe B). En général, les équipements de lavage des mains ne doivent être prévus que dans la première partie du vestiaire et ne doivent pas être présents dans les vestiaires qui accèdent directement à la zone de classe B.

ii. Sas matériel : utilisé pour le transfert des matières et des équipements.

- Seuls les matières et les équipements qui font partie d'une liste approuvée et évaluée lors de la validation du procédé de transfert doivent être transférés dans les zones de classe A ou B par l'intermédiaire d'un sas ou d'une trappe de transfert. Les équipements et les matières (qui sont destinés à être utilisés dans la zone de classe A) doivent être protégés lorsqu'ils transitent par une zone de classe B. Tout article non approuvé et qui doit être transféré doit faire l'objet d'une autorisation préalable à titre d'exception. Des mesures appropriées de gestion des risques doivent être appliquées et enregistrées conformément à la CCS du fabricant et doivent inclure un programme spécifique de désinfection et de surveillance approuvé par l'assurance qualité.

- Les trappes de transfert doivent être conçues pour protéger l'environnement de classe supérieure, par exemple par une alimentation active d'air filtré.

- Le déplacement d'une matière ou d'un équipement d'une zone de classe inférieure ou d'une zone non classée vers des zones propres de classe supérieure doit être soumis à un nettoyage et à une désinfection proportionnels au risque identifié et conformément à la CCS.

4.13 Pour les trappes de transfert et les sas (pour les matières/ matériels ou le personnel), les portes d'entrée et de sortie ne doivent pas être ouvertes simultanément. Pour les sas menant aux zones de classe A et B, un système de blocage alterné doit être utilisé. Pour les sas menant aux zones de classe C et D, un système d'alerte visuel et/ou sonore doit *a minima* être utilisé. Lorsque cela est nécessaire pour maintenir la séparation des zones, un délai entre la fermeture et l'ouverture des portes doit être établi.

4.14 Les salles propres doivent être alimentées par de l'air filtré qui maintient une pression positive et/ou un flux d'air par rapport à l'environnement d'une classe inférieure dans toutes les conditions d'exploitation. Cet air doit ventiler efficacement la zone. Les pièces adjacentes de classe différente doivent avoir une pression différentielle d'air minimale de 10 Pascals (valeur guide). Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone critique. Les recommandations concernant l'alimentation en air et les pressions différentielles peuvent être modifiées lorsqu'il est nécessaire de contenir certaines matières (par exemple, des produits pathogènes, hautement toxiques ou radioactifs ou des matières virales ou bactériennes vivantes). Cette modification peut inclure des sas pressurisés positivement ou négativement qui empêchent les matières dangereuses de contaminer les zones environnantes. La décontamination des installations (par exemple, les salles propres et les systèmes de traitement d'air) et le traitement de l'air sortant d'une zone propre peuvent être nécessaires pour certaines opérations. Lorsque le confinement exige que l'air s'écoule vers une zone critique, la source de l'air doit provenir d'une zone de même classe ou de classe supérieure.

4.15 Les écoulements de l'air dans les salles propres et les zones propres doivent être visualisés pour démontrer qu'il n'y a pas de passage d'air des zones de classe inférieure vers les zones de classe supérieure. Lors de son déplacement vers une zone de classe supérieure, l'air ne doit pas transiter par des zones moins propres (comme le sol) et ne doit pas être amené au contact des opérateurs ou de l'équipement afin d'éviter le transfert de contaminants. Lorsqu'un flux d'air unidirectionnel est requis, celui-ci doit être visualisé pour en déterminer la conformité (voir paragraphes 4.4 et 4.19). Lorsque des produits, répartis et scellés, sont transférés dans une salle propre adjacente de classe inférieure par l'intermédiaire d'un point de sortie, les visualisations de l'écoulement de l'air doivent démontrer que l'air ne pénètre pas des salles propres de classe inférieure vers la zone de classe B. Lorsque le mouvement d'air représente un risque de contamination pour la zone propre ou la zone critique, des mesures correctives, telles que l'amélioration de la conception, doivent être mises en œuvre. Les études de visualisation doivent être réalisées au repos et en activité (par exemple, en simulant les interventions de l'opérateur). Les enregistrements vidéo des études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être conservés. Les résultats de ces études doivent être documentés et pris en compte dans l'établissement du programme de surveillance de l'environnement de l'installation.

4.16 Des afficheurs de pression différentielle doivent être installés entre les salles propres et/ou entre les isolateurs et leur environnement immédiat. Les points de consigne et la criticité des pressions différentielles doivent être pris en compte dans la CCS. Les pressions différentielles identifiées comme critiques doivent faire l'objet d'une surveillance et d'un enregistrement en continu. Un système d'alarme doit être en place pour indiquer et avertir instantanément les opérateurs de toute défaillance dans l'alimentation en air ou une diminution des pressions différentielles (en dessous des limites fixées pour celles identifiées comme critiques). Le signal d'alarme ne doit pas être acquitté sans évaluation et une procédure doit être disponible pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un signal d'alarme est émis. Lorsque des temporisations pour les alarmes sont établies, celles-ci doivent être évaluées et justifiées au sein de la CCS. Les autres pressions différentielles d'air doivent être surveillées et enregistrées à intervalles réguliers.

4.17 Les installations doivent être conçues pour permettre l'observation des activités de production depuis l'extérieur des zones de classe A et B (par exemple, des fenêtres ou des caméras, avec une vue complète de la zone et des procédés, permettant ainsi l'observation et la surveillance sans entrer). Cette exigence doit être prise en compte lors de la conception de nouvelles installations ou lors de la rénovation d'installations existantes.

TECHNOLOGIES BARRIÈRES

4.18 Les isolateurs ou les RABS, qui sont des technologies différentes, ainsi que les procédés associés, doivent être conçus pour assurer la protection par la séparation de la zone de classe A de l'espace environnant. Les risques induits lors de l'introduction ou du retrait des articles pendant le procédé de fabrication doivent être réduits et accompagnés par des technologies de transfert ou des systèmes robustes validés qui préviennent la contamination et sont appropriés pour la technologie concernée.

4.19 La conception de la technologie et des procédés utilisés doit garantir que des conditions appropriées sont maintenues dans la zone critique afin de protéger le produit exposé pendant les opérations.

i. Isolateurs :

a. La conception des isolateurs ouverts doit garantir des conditions de classe A avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis s'évacue.
b. La conception des isolateurs fermés doit garantir des conditions de classe A avec une protection adéquate pour les produits exposés pendant le procédé. Le flux d'air peut ne pas être entièrement unidirectionnel dans les isolateurs fermés où des opérations simples sont effectuées. Toutefois, tout flux d'air turbulent ne doit pas augmenter le risque de contamination du produit exposé. Lorsque des lignes de fabrication sont installées dans des isolateurs fermés, les conditions de classe A doivent être assurées avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et par un flux d'air unidirectionnel qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis s'évacue.
c. Les isolateurs à pression négative ne doivent être utilisés que lorsque le confinement du produit est jugé essentiel (par exemple les produits radiopharmaceutiques) et que des mesures de maitrise des risques spécifiques sont appliquées pour s'assurer que la zone critique n'est pas compromise.

ii. RABS :

La conception du RABS doit garantir des conditions de classe A avec un flux d'air unidirectionnel et une protection par de l'air primaire dans la zone critique. Un flux d'air positif de la zone critique vers l'environnement immédiat doit être maintenu.

4.20 L'environnement de la zone où se situe l'isolateur ou le RABS doit garantir que le risque de transfert de contaminants est minimisé.

i. Isolateurs :

a. L'environnement où se situent les isolateurs ouverts doit généralement correspondre à la classe C au minimum. L'environnement où se situent les isolateurs fermés doit correspondre au minimum à la classe D. La décision relative à la classification de l'environnement doit être fondée sur une évaluation des risques et justifiée dans la CCS.
b. Les principales considérations lors de l'évaluation des risques pour la CCS d'un isolateur doivent inclure (sans toutefois s'y limiter); le programme de bio-décontamination, le degré d'automatisation, l'impact des manipulations à travers les gants susceptibles de compromettre la protection par l'air primaire des points critiques pour le procédé, l'impact d'une perte potentielle de l'intégrité de la barrière/et ou des gants, les mécanismes de transfert utilisés et les activités telles que le montage ou la maintenance qui peuvent nécessiter l'ouverture des portes avant la bio-décontamination finale de l'isolateur. Lorsque d'autres risques liés au procédé sont identifiés, un niveau plus élevé de la classe de l'environnement d'installation doit être considéré, à moins que cela ne soit justifié de manière appropriée dans la CCS.
c. Des études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être effectuées au niveau de l'interface des isolateurs ouverts afin de démontrer l'absence d'introduction d'air.

ii. RABS :

L'environnement immédiat des RABS utilisés pour le procédé aseptique doit correspondre à la classe B au minimum et des visualisations de l'écoulement de l'air doivent être effectuées pour démontrer l'absence d'introduction d'air pendant les interventions, y compris lors des ouvertures des portes, le cas échéant.

4.21 Les matériaux utilisés pour les systèmes de gants (à la fois pour les isolateurs et les RABS) doivent présenter une résistance mécanique et chimique appropriées. La fréquence de remplacement des gants doit être définie dans la CCS.

i. Isolateurs :

a. Pour les isolateurs, les tests d'étanchéité du système de gants doivent être effectués à l'aide d'une méthodologie adaptée au procédé et à la criticité. Les tests doivent être effectués à des intervalles définis. Généralement, les tests d'intégrité des gants doivent être effectués au minimum au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des tests d'intégrité supplémentaires des gants peuvent être nécessaires en fonction de la durée validée de la campagne.
La surveillance de l'intégrité des gants doit comprendre une inspection visuelle à chaque utilisation ou suite à une manipulation susceptible d'affecter l'intégrité du système.
Pour les processus aseptiques manuels, au cours desquels sont produits une seule unité ou des lots de petite taille, la fréquence de vérification de l'intégrité peut être basée sur d'autres critères tels que le début et la fin de chaque fabrication.

b. Les tests d'intégrité/d'étanchéité des systèmes d'isolateurs doivent être effectués à intervalles définis.

ii. RABS :

Les gants utilisés dans la zone de classe A doivent être stériles avant installation et stérilisés, ou bio-décontaminés par une méthode validée, avant chaque campagne de fabrication. Si les gants sont exposés à l'environnement immédiat du RABS, une désinfection à l'aide d'une méthode approuvée doit être effectuée après chaque exposition. Les gants doivent être examinés visuellement à chaque utilisation, et des tests d'intégrité doivent être effectués à intervalles réguliers.

4.22 Les méthodes de décontamination (nettoyage et bio-décontamination et, lorsque cela est applicable, inactivation des matières biologiques) doivent être définies et maitrisées de manière appropriée. Le processus de nettoyage avant l'étape de bio-décontamination est essentiel ; tout résidu restant peut inhiber l'efficacité du processus de bio-décontamination. Des preuves doivent également être disponibles pour démontrer que les agents de nettoyage et de bio-décontamination utilisés n'ont pas d'effet sur la qualité du produit fabriqué à l'intérieur du RABS ou de l'isolateur.

i. Pour les isolateurs

Le processus de bio-décontamination de l'intérieur doit être automatisé, validé et maitrisé selon des paramètres de cycle bien définis et doit inclure un agent sporicide sous une forme appropriée (par exemple, sous forme gazeuse ou vaporisée). Les gants doivent être correctement étendus avec les doigts séparés pour assurer le contact avec l'agent. Les méthodes utilisées (nettoyage et bio-décontamination) doivent rendre les surfaces intérieures et la zone critique de l'isolateur exemptes de microorganismes viables.

ii. Pour les RABS

La bio-décontamination doit inclure l'application systématique d'un agent sporicide à l'aide d'une méthode validée et ayant démontré, de manière robuste, le traitement de toutes les surfaces internes afin d'assurer un environnement approprié pour le procédé aseptique.

QUALIFICATION DES SALLES PROPRES ET DES EQUIPEMENTS VENTILES PAR DE L'AIR PROPRE

4.23 Chaque opération de fabrication exige un niveau approprié de propreté, dans l'état « en activité », afin de minimiser le risque de contamination du produit ou des équipements manipulés. Les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre tels que les unités de flux d'air unidirectionnel (UDAF), les RABS et les isolateurs, utilisés pour la fabrication de produits stériles, doivent être qualifiés en fonction des caractéristiques de l'environnement. Des niveaux de propreté appropriés doivent être maintenus dans leur état «au repos» ou « en activité ».

4.24 Les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre doivent être qualifiés conformément à la méthodologie requise dans l'annexe 15. La qualification des salles propres (y compris leur classification) doit être clairement distincte de la surveillance opérationnelle de l'environnement.

4.25 La qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre, est le processus global d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un équipement ventilé, classés, conformément à leur utilisation. Comme prévu par l'annexe 15, la qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre, doit inclure (lorsque cela est pertinent selon la conception/utilisation) :

i. La recherche de fuite et le contrôle d'intégrité du filtre installé.

ii. Le mesurage du flux d'air : débit et vitesse.

iii. Le mesurage de la pression différentielle de l'air.

iv. La visualisation de la direction de l'écoulement de l'air.

v. Le niveau de contamination microbienne de l'air et des surfaces.

vi. Le mesurage de la température.

vii. Le mesurage de l'humidité relative.

viii. L'essai de récupération.

ix. L'essai de recherche de fuite de confinement.

Les normes de la série ISO 14644 fournissent des informations sur la qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre.

4.26 La classification des salles propres fait partie intégrante de leur qualification et est une méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification donnée pour une salle propre ou un équipement ventilé par de l'air propre, en mesurant la concentration totale des particules. Les activités de classification doivent être planifiées et effectuées en vue d'éviter tout impact sur le procédé ou la qualité du produit. Par exemple, la classification initiale doit être effectuée lors d'opérations simulées et la reclassification, effectuée lors d'opérations simulées ou lors de la simulation du procédé aseptique (APS).

4.27 Pour la classification des salles propres, il convient de mesurer le nombre total des particules de taille égale ou supérieure à 0,5 et 5 µm. Cette mesure doit être effectuée à la fois « au repos » et « en activité » lors d'opérations simulées, conformément aux limites définies dans le tableau 1.

Tableau 1: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la classification

Classe	Nombre maximal autorisé de particules ≥ 0,5 µm/m^3		Nombre maximal autorisé de particules ≥ 5 µm/m^3	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	Non spécifié [(a)]	Non spécifié [(a)]
B	3 520	352 000	Non spécifié [(a)]	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini [(b)]	29 300	Non prédéfini [(b)]

(a) Les particules de taille égale ou supérieure à 5 µm, peuvent être prises en compte dans la classification lorsque cela est préconisé dans la CCS ou dans l'historique des tendances.

(b) Pour la classe D, les limites « en activité » ne sont pas prédéfinies. Le fabricant doit établir ces limites sur la base d'une analyse des risques et sur l'historique (données de routine), le cas échéant.

4.28 La norme ISO 14644-1 fournit des informations sur le nombre minimal de points de prélèvements à réaliser et sur leurs emplacements. Pour la zone d'opérations aseptiques et son environnement immédiat (respectivement, zones de classe A et de classe B), des points de prélèvement supplémentaires doivent être prévus pour évaluer les zones où se déroulent des étapes critiques comme par exemple, les points de répartition et les bols utilisés pour les articles de conditionnement primaires. Les emplacements critiques du procédé doivent être définis sur la base d'une analyse des risques documentée et d'une connaissance approfondie du procédé et des opérations à effectuer dans cet espace.

4.29 La classification des salles propres doit être effectuée « au repos » et « en activité ».

i. l'état « au repos » est l'état où les locaux sont opérationnels (y compris les utilités et les systèmes de traitement d'air) avec les principaux équipements de production en place mais à l'arrêt et sans la présence du personnel.

ii. l'état « en activité » est l'état où l'installation des salles propres est complète, le système de traitement d'air, les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre maximum prévu d'opérateurs simulant ou effectuant les opérations de fabrication de routine.

iii. Les limites de particules totales indiquées dans le tableau 1 ci-dessus pour l'état « au repos » doivent être respectées après une période de récupération à la fin des opérations y compris de vide de ligne ou de nettoyage. Cette période qui dure, à titre indicatif, moins de 20 minutes, doit être établie pendant la qualification des locaux, documentée, dans le respect des procédures permettant le retour à l'état de propreté tel que qualifié, si celui-ci a été perturbé pendant les opérations.

4.30 La vitesse de l'air alimenté par les unités de flux d'air unidirectionnel doit être dûment justifiée dans le protocole de qualification, y compris l'emplacement pour la mesure de cette vitesse. La vitesse du flux d'air doit être établie, mesurée et maintenue de manière à ce qu'un flux d'air unidirectionnel approprié puisse assurer la protection du produit et des composants non protégés au poste de travail (par exemple, au cours d'opérations à haut risque où le produit et/ou des composants sont exposés). Les unités de flux d'air unidirectionnel doivent fournir une vitesse de flux d'air homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m/s (valeur guide) au poste de travail. à moins qu'une autre valeur scientifiquement justifiée soit indiquée dans la CCS. Les études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être en corrélation avec sa vitesse.

4.31 Le niveau de contamination microbienne des salles propres doit être déterminé dans le cadre de la qualification de ces salles. Le nombre de points de prélèvement doit être défini à partir d'une analyse des risques et des résultats obtenus à partir de la classification des salles, des études de visualisation de l'écoulement de l'air ainsi que de la connaissance du procédé et des opérations à réaliser dans la zone. Les limites maximales de contamination microbienne pour la qualification de chaque classe sont indiquées dans le tableau 2. La qualification doit inclure à la fois les états «au repos» et « en activité».

Tableau 2 : **Limites de contamination microbiologique au cours de la qualification**

Classe	**Échantillon d'air UFC/m^3**	**Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures[(a)]**	**Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque**
A	Pas de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

[(a)] Les boîtes de Pétri doivent être exposées pendant toute la durée des opérations et remplacées, tel que requis, après un maximum de 4 heures. Le temps d'exposition doit être basé sur des études de recouvrement et il ne doit pas entrainer la dessiccation des milieux utilisés.

Note 1 : Toutes les méthodes indiquées pour une classe donnée dans le tableau, doivent être utilisées pour qualifier la zone de cette classe. Si l'une des méthodes mentionnées n'est pas utilisée ou si d'autres méthodes sont utilisées, l'approche adoptée doit être dûment justifiée.

Note 2 : Des limites sont appliquées à l'aide des unités UFC tout au long du document. Dans le cas où des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées et qu'elles donnent des résultats différents de ceux basés sur l'UFC, le fabricant est tenu de justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les corréler avec les unités UFC.

Note 3 : Pour la qualification de l'habillage, les limites indiquées pour les géloses de contact et les empreintes de gant dans le tableau 6 doivent s'appliquer.

Note 4 : Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

4.32 La requalification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre doit être effectuée périodiquement selon des procédures définies. La requalification doit inclure au minimum les éléments suivants :

- Classification des salles propres (concentration en particules totales).

- Recherche de fuite et contrôle d'intégrité du filtre installé.

- Mesurage du flux d'air (débit).

- Mesurage de la pression différentielle de l'air entre les locaux.

- Mesurage du flux d'air (vitesse) [Note: Pour les classes B, C et D, le mesurage du flux d'air doit être effectué conformément à une analyse des risques documentée dans la CCS. Cependant, il est nécessaire pour les zones de répartition alimentées par un flux d'air unidirectionnel (par exemple, lors de la répartition de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final ou dans l'environnement immédiat d'une classe A ou de RABS). Pour les classes avec un flux d'air non-unidirectionnel, l'essai de récupération peut remplacer l~~e~~ mesurage du flux d'air].

L'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe A et B est de 6 mois.
L'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe C et D est de 12 mois.

Une requalification appropriée portant, *a minima*, sur les essais ci-dessus, doit être réalisée après la mise en place d'actions correctives suite à une non-conformité, portant sur les conditions préétablies de fabrication pour les locaux ou les équipements, ou après une modification de locaux, d'équipement ou de procédé, le cas échéant. L'importance de la modification est déterminée selon un processus de maitrise des changements. Parmi les exemples de modifications à prendre en considération (liste non exhaustive) :

i. Interruption du flux d'air qui affecte le fonctionnement de l'installation.

ii. Modification de la conception de la salle propre ou des paramètres de réglage de fonctionnement du système de traitement d'air.

iii. Maintenance spéciale qui affecte le fonctionnement de l'installation (par exemple, changement des filtres terminaux).

DESINFECTION

4.33 La désinfection des salles propres est particulièrement importante. celles-ci doivent être minutieusement nettoyées et désinfectées, conformément à un programme écrit. Pour que la désinfection soit efficace, il convient d'effectuer un nettoyage au préalable afin d'éliminer la contamination de surface. Les programmes de nettoyage doivent éliminer efficacement les résidus des désinfectants. Il convient d'employer plusieurs types de désinfectants pour s'assurer que, lorsqu'ils ont différents modes d'action, leur utilisation combinée est efficace contre les bactéries et les levures/moisissures. La désinfection doit inclure l'utilisation périodique d'un agent sporicide. Une surveillance régulière est nécessaire en vue d'évaluer l'efficacité du programme de désinfection et de détecter les changements de la flore microbienne (par exemple, des souches résistantes au programme de désinfection en vigueur).

4.34 Le procédé de désinfection doit être validé. Les études de validation doivent démontrer l'adéquation et l'efficacité des désinfectants, selon leurs modalités d'utilisation spécifique et le type de surface, ou de matériau représentatif sur lesquels ils sont utilisés. Elles doivent également justifier les durées de péremption des solutions préparées.

4.35 Les désinfectants et détergents utilisés dans les zones de classes A et B doivent être stériles avant utilisation. Les désinfectants utilisés dans les classes C et D doivent également être stériles lorsque cela est requis par la CCS. Lorsque les désinfectants et les détergents sont dilués/préparés par le fabricant du produit stérile, cela doit être fait de manière à prévenir les contaminations et ils doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne. Leurs dilutions doivent être conservées dans des récipients nettoyés au préalable (et stérilisés le cas échéant) et ils ne doivent être stockées que pendant une durée déterminée. Si les désinfectants et les détergents sont fournis «prêts à l'emploi», les résultats des certificats d'analyse ou de conformité peuvent être utilisés sous réserve que le fournisseur soit dûment qualifié.

4.36 Lorsque la fumigation ou la désinfection par la vapeur (par exemple, peroxyde d'hydrogène en phase vapeur) des salles propres et des surfaces associées sont utilisées, l'efficacité de tout agent de fumigation et du système de dispersion doit être maitrisée et validée.

5. EQUIPEMENT

5.1 Une description écrite et détaillée de la conception de l'équipement doit être disponible (y compris les schémas de principe du procédé et de l'instrumentation, le cas échéant). Celle-ci doit faire partie du processus de qualification initiale et être tenue à jour.

5.2 Les exigences en matière de surveillance de l'équipement doivent être définies dans un « cahier des charges de l'utilisateur » dès les premiers stades du développement et confirmées pendant la qualification. Les alarmes liées au procédé et à l'équipement doivent être relevées et évaluées afin d'effectuer des études de tendance. La fréquence à laquelle les alarmes sont évaluées doit être basée sur leur criticité (avec une évaluation immédiate des alarmes critiques).

5.3 Dans la mesure du possible, les équipements, les accessoires et les systèmes techniques associés doivent être conçus et installés afin que les interventions, la maintenance et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la salle propre. Si la maintenance doit être effectuée dans la salle propre et que les conditions de propreté requises et/ou d'asepsie ne peuvent pas être maintenues, des précautions telles que la limitation de l'accès à la zone de travail au personnel spécifié, la mise en œuvre de protocoles de travail et de procédures de maintenance clairement définis doivent être envisagées. Un nettoyage, une désinfection et une surveillance de l'environnement supplémentaires doivent également être envisagés. Si la stérilisation de l'équipement s'impose, celle-ci doit être effectuée, dans la mesure du possible, après remontage.

5.4 Le procédé de nettoyage doit être validé pour permettre :

i. D'enlever tout résidu ou débris qui aurait une incidence défavorable sur l'efficacité du désinfectant utilisé.

ii. De réduire la contamination chimique, microbienne et particulaire du produit durant le processus et avant la désinfection.

5.5 Pour les procédés aseptiques, les pièces en contact direct ou indirect avec le produit doivent être stérilisées. Les pièces en contact direct avec le produit sont celles que le produit traverse, telles que les aiguilles de répartition ou les pompes. Les pièces en contact indirect avec le produit sont des pièces d'équipement qui ne sont pas en contact avec le produit, mais qui peuvent entrer en contact avec d'autres surfaces stérilisées, dont la stérilité est essentielle à l'assurance de stérilité du produit (par exemple, les articles stérilisés tels que les bols de bouchons, les guides, et autres composants stérilisés).

5.6 L'ensemble des équipements, tels que les stérilisateurs, les systèmes de traitement d'air (y compris de filtration de l'air) et les installations de traitement d'eau doivent faire l'objet d'une qualification, d'une surveillance et d'une maintenance planifiée. A la fin de la maintenance, leur remise en service doit être approuvée.

5.7 Lorsqu'une maintenance non planifiée d'un équipement critique pour la stérilité du produit doit être effectuée, une évaluation de l'impact potentiel sur la stérilité du produit doit être réalisée et enregistrée.

5.8 Les convoyeurs ne doivent pas franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le convoyeur est lui-même continuellement stérilisé (exemple : tunnel de stérilisation).

5.9 Les compteurs de particules, y compris les tubes de prélèvement, doivent être qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant doivent être prises en considération pour le diamètre du tube et le rayon de courbure. En règle générale, la longueur du tube ne doit pas dépasser 1 mètre à moins que cela ne soit justifié et le nombre de courbures doit être minimal. Des compteurs de particules portables munis de tubes de prélèvement de faible longueur peuvent être utilisés à des fins de classification. Des sondes de prélèvement isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels. Elles doivent être orientées de manière appropriée et placées le plus près possible de l'emplacement critique pour s'assurer que les prélèvements sont représentatifs.

6. UTILITES

6.1 La nature et l'étendue de la maitrise appliquées aux utilités doivent être proportionnelles au risque pour la qualité du produit associé à cette utilité. L'impact doit être déterminé au moyen d'une analyse de risques et documenté dans le cadre de la CCS.

6.2 En général, les utilités à risque élevé sont celles :

i. en contact direct avec le produit, par exemple l'eau de lavage et de rinçage, les gaz et la vapeur pour la stérilisation.

ii. en contact avec les matières qui finiront par faire partie du produit.

iii. en contact avec des surfaces qui seront en contact avec le produit.

iv. qui impactent directement le produit.

6.3 Les utilités doivent être conçues, installées, qualifiées, exploitées, maintenues et surveillées de manière à s'assurer qu'elles fonctionnent comme prévu.

6.4 Les résultats pour les paramètres critiques et les attributs qualité critiques des utilités à haut risque doivent faire l'objet d'une analyse régulière de tendance afin de s'assurer que la capabilité du système reste appropriée.

6.5 Les dossiers d'installation des utilités doivent être conservés tout au long du cycle de vie du système. Ces dossiers doivent inclure les plans de construction en vigueur, les schémas de principe, la liste des matériaux de construction et les spécifications du système. En règle générale, les informations importantes comprennent des caractéristiques telles que :

i. Le sens de circulation du fluide, les pentes, diamètre et longueur.

ii. Les détails des réservoirs et des cuves.

iii. Les vannes, filtres, drains, points de prélèvement et points d'utilisation.

6.6 Les canalisations, gaines et autres utilités ne doivent pas être présentes dans les salles propres. Si leur présence est inévitable, elles doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés ou de surfaces difficiles à nettoyer. L'installation doit permettre le nettoyage et la désinfection de la surface extérieure des canalisations.

SYSTEMES D'EAU

6.7 Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites, installées, mises en service, qualifiées, surveillées et maintenues afin de prévenir la contamination microbiologique et d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Des mesures doivent être prises pour réduire le risque de présence de particules, de contamination microbiologique ou leur prolifération et d'endotoxines/pyrogènes (par exemple, éviter les bras morts et avoir une inclinaison de canalisation pour assurer une vidange complète). Lorsque des filtres sont inclus dans le système, il convient d'accorder une attention particulière à leur surveillance et à leur entretien. L'eau produite doit être conforme à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne en vigueur.

6.8 Les systèmes d'eau doivent être qualifiés et validés pour maintenir des niveaux appropriés de qualité physique, chimique et microbiologique, en tenant compte de l'effet des variations saisonnières.

6.9 La circulation de l'eau doit rester turbulente dans les canalisations des réseaux de distribution afin de minimiser le risque d'adhérence microbienne et de formation subséquente de biofilms. Le débit doit être défini pendant la qualification et faire l'objet d'une surveillance régulière.

6.10 L'eau pour préparations injectables (EPPI) doit être produite à partir d'une eau répondant aux spécifications qui ont été définies au cours du processus de qualification, stockée et distribuée de manière à minimiser le risque de croissance microbienne (par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70 °C). L'EPPI doit être produite par distillation ou par un procédé de purification équivalent à la distillation. Cela peut inclure l'osmose inverse couplée à d'autres techniques appropriées telles que l'électrodéionisation (EDI), l'ultrafiltration ou la nanofiltration.

6.11 Lorsque les cuves de stockage d'EPPI sont équipées de filtres évents stérilisants hydrophobes, ces filtres ne doivent pas être source de contamination et leur intégrité doit être testée avant l'installation et après utilisation. Des dispositions doivent être en place pour empêcher la condensation sur le filtre (par exemple en les chauffant).

6.12 Afin de réduire le risque de formation de biofilms, la stérilisation, la désinfection ou la régénération des systèmes d'eau doivent être effectuées conformément à un planning établi ou en tant que mesure corrective après des résultats en dehors des limites ou des spécifications. La désinfection d'un système d'eau par des produits chimiques doit être suivie d'une procédure de rinçage validée. L'eau doit être testée après désinfection/régénération. Les résultats des tests chimiques doivent être approuvés avant que le système d'eau ne soit remis en service et les résultats microbiologiques ou d'endotoxines doivent être conformes aux spécifications et approuvés avant que les lots fabriqués à l'aide de l'eau de ce système ne soient certifiés/libérés.

6.13 Une surveillance chimique et microbienne régulière des systèmes d'eau doit être effectuée pour s'assurer que l'eau continue de répondre aux attentes des monographies de la pharmacopée européenne en vigueur. Les niveaux d'alerte doivent être fondés sur les données de qualification initiale et ensuite réévalués périodiquement par rapport aux données obtenues lors des requalifications ultérieures, aux données de la surveillance de routine et aux investigations. L'examen des données de surveillance continue doit être effectué afin d'identifier toute tendance défavorable de la performance du système. Les programmes de prélèvement doivent refléter les exigences de la CCS et inclure tous les

points de prélèvement et d'utilisation, à un intervalle déterminé, afin de s'assurer que des prélèvements représentatifs pour analyse sont réalisés sur une base régulière. Les plans de prélèvements doivent être fondés sur les données de qualification, tenir compte des emplacements de prélèvement considérés comme pire des cas et garantir qu'au moins un prélèvement représentatif est inclus chaque jour où l'eau est utilisée pour les procédés de fabrication.

6.14 Les dépassements des niveaux d'alertes doivent être documentés, examinés, et inclure une investigation pour déterminer si le dépassement est un événement individuel (isolé) ou si les résultats indiquent une tendance défavorable ou une détérioration du système. Chaque dépassement en dehors des limites d'action doit être investigué afin de déterminer les causes racines probables et tout impact potentiel sur la qualité des produits et des procédés de fabrication résultant de l'utilisation de l'eau concernée.

6.15 Les systèmes d'EPPI doivent inclure des systèmes de surveillance en continu tels que le carbone organique total (COT) et la conductivité, car ceux-ci peuvent donner une meilleure indication de la performance globale du système que des prélèvements ponctuels. Les emplacements des capteurs doivent être basés sur une analyse des risques.

VAPEUR UTILISEE COMME AGENT STERILISANT DIRECT

6.16 L'eau alimentant un générateur de vapeur pure (vapeur propre) doit être purifiée de manière appropriée. Les générateurs de vapeur pure doivent être conçus, qualifiés et exploités de manière à ce que la qualité de la vapeur produite réponde aux niveaux définis pour la chimie et les endotoxines.

6.17 La vapeur utilisée comme agent stérilisant direct doit être de qualité appropriée et ne doit pas contenir d'additifs à un niveau susceptible d'engendrer une contamination du produit ou de l'équipement. Pour un générateur fournissant de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation directe du matériel ou des surfaces en contact avec le produit (par exemple, charges d'autoclaves d'articles solides/poreux), le condensat de vapeur doit répondre à la monographie européenne en vigueur de l'EPPI (le dénombrement microbien n'est pas obligatoire pour le condensat de vapeur). Un calendrier de prélèvement approprié doit être mis en place pour s'assurer que de la vapeur pure représentative est obtenue à des fins d'analyse sur une base régulière. D'autres aspects de la qualité de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation doivent être évalués périodiquement selon des paramètres validés. Ces paramètres doivent inclure les éléments suivants (sauf justification): gaz non condensables, degré de siccité (fraction sèche) et surchauffe.

GAZ ET SYSTEMES DE VIDE

6.18 Les gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou la surface intérieure du conditionnement primaire doivent être de qualité chimique, particulaire et microbienne appropriée. Tous les paramètres pertinents, y compris la teneur en huile et en eau, doivent être spécifiés au regard de l'utilisation et du type de gaz, de la conception du système de production de gaz et, le cas échéant, ces paramètres doivent être conformes à la monographie en vigueur de la pharmacopée européenne ou aux exigences relatives à la qualité du produit.

6.19 Les gaz utilisés dans les procédés aseptiques doivent être filtrés à travers un filtre stérilisant (pores d'une taille nominale de 0,22 µm au maximum) au point d'utilisation. Lorsque le filtre est utilisé pour un lot (par exemple pour la filtration du gaz utilisé pour l'inertage des produits répartis de manière aseptique) ou comme filtre évent des cuves contenant le produit stérile, le filtre doit faire l'objet d'un test d'intégrité et les résultats doivent être examinés dans le cadre du processus de certification/ libération des lots. Toute canalisation de transfert ou tuyauterie située après le filtre de stérilisation terminale doit être stérilisée. Lorsque des gaz sont utilisés dans le procédé, une surveillance microbienne du gaz doit être effectuée périodiquement au point d'utilisation.

6.20 Lorsque le reflux à partir des systèmes de vide ou de pression présente un risque potentiel pour le produit, des mécanismes doivent être prévus pour empêcher le reflux lorsque le système de vide ou de pression est à l'arrêt.

SYSTEMES DE CHAUFFAGE, DE REFROIDISSEMENT ET HYDRAULIQUES

6.21 Les principaux éléments associés aux systèmes hydrauliques, de chauffage et de refroidissement doivent, dans la mesure du possible, être situés à l'extérieur de la salle de répartition. Des dispositions appropriées doivent être en place pour maitriser tout déversement et/ou toute contamination croisée associée aux fluides du système.

6.22 Toute fuite de ces systèmes qui présenterait un risque pour le produit doit être détectable (par exemple, utilisation d'un système d'indication de fuite).

7. PERSONNEL

7.1 Pour garantir le respect des BPF applicables à la fabrication et à la manipulation des produits stériles, le fabricant doit veiller à ce qu'il y ait suffisamment de personnel, dûment qualifié, formé et expérimenté dans la fabrication et le contrôle des produits stériles, et dans toute technologie spécifique utilisée dans les opérations de fabrication du site.

7.2 Le nombre de personnes présentes dans les salles propres doit être réduit. Le nombre maximal d'opérateurs dans les salles propres doit être déterminé, documenté et pris en considération au cours d'activités telles que la qualification initiale et la simulation de procédé aseptique, afin de ne pas compromettre l'assurance de stérilité.

7.3 Tout le personnel, y compris ceux qui effectuent le nettoyage, la maintenance, le contrôle et ceux qui accèdent aux salles propres, doivent recevoir une formation régulière, une habilitation à l'habillage et une évaluation dans des domaines relevant de la fabrication des produits stériles. Cette formation doit inclure les éléments de base de la microbiologie et de l'hygiène, en mettant l'accent sur les pratiques dans les salles propres, la maitrise de la contamination, les techniques aseptiques et la protection des produits stériles (pour les opérateurs entrant dans les salles propres de classe B et/ou intervenant dans la classe A) et les impacts potentiels pour la sécurité du patient si le produit n'est pas stérile. Le niveau de formation doit être établi selon la criticité de la fonction et la zone de travail du personnel.

7.4 Le personnel accédant aux zones de classe A ou B doit être formé à l'habillage afférent et au comportement en zone aseptique. Le respect des procédures d'habillage en zone aseptique doit être confirmé par une évaluation puis une réévaluation périodique au moins annuelle, et doit comporter une évaluation à la fois visuelle et microbiologique (en testant des points de surveillance tels que les doigts gantés, les avant-bras, le buste et la cagoule (masque facial/frontal). Voir le paragraphe 9.30 pour les limites attendues). L'accès non supervisé aux zones de classe A ou B où des opérations aseptiques sont ou seront menées doit être limité au personnel dûment qualifié, qui a satisfait à l'évaluation de l'habillage et qui a participé à un test conforme de la simulation de procédé aseptique.

7.5 Le personnel non qualifié ne doit pas entrer dans les zones propres de classe A ou B en activité. Si nécessaire, et dans des cas exceptionnels, les fabricants doivent établir des procédures écrites décrivant le processus par lequel le personnel non qualifié est amené à accéder dans les zones de classe A ou B. Une personne autorisée du site doit superviser le personnel non qualifié pendant ses activités et évaluer l'impact de ces activités sur le niveau de propreté de la zone. L'accès de ces personnes doit être évalué et enregistré conformément au SQP.

7.6 Des dispositions doivent être en place pour disqualifier, si nécessaire, du personnel précédemment qualifié pour accéder aux salles propres. Celles-ci doivent être basées sur des facteurs tels que le résultat de l'évaluation en continu et/ou l'identification d'une tendance défavorable lors du programme de surveillance environnementale du personnel et/ou après avoir été impliqué dans un test de simulation de procédé aseptique non conforme. Une fois disqualifiée, une reformation et une requalification doivent être finalisées avant de permettre à l'opérateur de participer à nouveau à des activités dans le domaine aseptique. Pour les opérateurs qui entrent dans des salles propres de classe B ou qui effectuent une intervention dans la zone de classe A, cette requalification doit considérer la participation à un test de simulation de procédé aseptique conforme.

7.7 Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles pour prévenir la dissémination excessive de contaminants ou l'augmentation du risque d'introduction de contamination microbiologique. Des dispositions doivent être en place pour que les membres du personnel participant à la fabrication de produits stériles puissent signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants anormaux en nombre ou en types afin d'empêcher leur accès aux salles propres. Les conditions sanitaires et les mesures à prendre à l'égard du personnel susceptible d'introduire un risque microbiologique doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet dans les procédures.

7.8 Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus d'humains ou d'animaux ou de cultures de microorganismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, ou à toute activité susceptible d'avoir un impact négatif sur la qualité (par exemple : contamination microbienne), il ne doit pas pénétrer dans les salles propres à moins que des procédures de décontamination et d'entrée effectives aient été suivies.

7.9 Les montres bracelets, le maquillage, les bijoux, toute autre affaire personnelle telle que les téléphones mobiles et tout autre article non essentiel ne doivent pas être autorisés dans les zones propres. Les appareils électroniques utilisés dans les salles propres, par exemple les téléphones mobiles et les tablettes, qui sont fournis par le fabricant uniquement pour une utilisation dans les salles propres, peuvent être acceptés s'ils sont conçus de manière à permettre le nettoyage et la désinfection correspondant à la propreté de la zone dans laquelle ils sont utilisés. L'utilisation et la désinfection de ces équipements doivent être documentées dans la CCS.

7.10 L'habillage dans les salles propres et le lavage des mains doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des tenues portées dans ces salles et/ou l'apport de contaminants dans ces zones.

7.11 Les tenues et leur qualité doivent être adaptées au procédé et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations. Lorsque le type de tenue choisie doit fournir à l'opérateur une protection contre le produit, il ne doit pas compromettre la protection de dernier. Les tenues doivent être vérifiées pour leur propreté et leur intégrité visuellement immédiatement avant et après l'habillage. L'intégrité de la tenue doit également être vérifiée après la sortie. Les tenues stérilisées et les protections pour les yeux doivent être particulièrement vérifiées pour s'assurer qu'elles ont fait l'objet de stérilisation, et qu'elles restent dans les limites du temps de stockage défini. L'emballage doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il est intègre avant utilisation. La qualification des tenues doit tenir compte de toutes les exigences nécessaires en matière de tests, y compris les dommages causés aux tenues qui pourraient ne pas être identifiés uniquement par l'inspection visuelle. Les tenues réutilisables (y compris les cagoules) doivent être remplacées si des dommages sont identifiés, ou à une fréquence déterminée au cours de leur qualification.

7.12 Les tenues doivent être choisies de façon à limiter la dissémination générée par le mouvement de l'opérateur.

7.13 Une description des habillages typiquement requis pour chaque classe de propreté est donnée ci-dessous :

i. Classe B (y compris accès/intervention dans la classe A) : Les vêtements appropriés qui sont destinés à être utilisés sous une tenue stérile doivent être portés avant l'habillage (voir paragraphe 7.14). Les gants stérilisés, non poudrés, en caoutchouc ou en plastique doivent être portés lors de l'enfilage des tenues stériles. Les cagoules stériles doivent enfermer tous les cheveux (y compris les poils du visage) et, si elles sont séparées du reste de la tenue, elles doivent être reprises dans le col de la tenue stérile. Un masque facial stérile et des protections stériles pour les yeux (par exemple, des lunettes) doivent être portés pour couvrir et enfermer toute la surface du visage et prévenir l'émission de gouttelettes et de particules. Des chaussures stérilisées appropriées (par exemple, des surbottes) doivent être portées. Les bas de pantalon doivent être repris à l'intérieur des chaussures. Les manches doivent être rentrées dans une deuxième paire de gants stériles portés par-dessus la paire portée lors de l'enfilage de la tenue. Ce vêtement protecteur doit réduire la dissémination de fibres et de particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur. L'émission de particules et l'efficacité de la rétention des particules par les tenues doivent être évaluées pendant la qualification du vêtement. Les tenues doivent être emballées et pliées de manière à permettre aux opérateurs de porter celle-ci sans entrer en contact avec la surface extérieure du vêtement et à empêcher ce dernier de toucher le sol.

ii. Classe C : Les cheveux, barbes et moustaches doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serrées aux poignets, et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures désinfectées de manière appropriée ou couvre-chaussures doivent être portés. Ils doivent minimiser la dissémination de fibres et de particules.

iii. Classe D : Les cheveux, barbes et moustaches doivent être couverts. Un vêtement de protection normal et des chaussures désinfectées de manière appropriée ou des couvre-chaussures doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone propre.

iv. Des tenues supplémentaires, y compris gants et masque facial, peuvent être nécessaires dans les zones de classe C et D lorsque des activités considérées comme à risque de contamination telles que définies par la CCS sont réalisées.

7.14 L'habillage doit être effectué dans des vestiaires de classes appropriées pour assurer le maintien du niveau de propreté de la tenue. Les vêtements d'extérieur, y compris les chaussettes (autres que les sous-vêtements personnels), ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant directement aux zones de classe C et B. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, couvrant toute la longueur des bras et des jambes, et des chaussettes de l'établissement couvrant les pieds, doivent être portés avant l'entrée dans les vestiaires pour les classes C et B. Les combinaisons et les chaussettes de l'établissement ne doivent pas présenter de risque de contamination de la zone ou des opérations.

7.15 Chaque opérateur qui entre dans les zones de classe B ou A doit être vêtu, à chaque entrée, de tenues de protection propres et stérilisées (y compris des protections pour les yeux et des masques) d'une taille appropriée. La durée maximale pendant laquelle la tenue stérilisée peut être portée, avant son remplacement lors d'un changement d'équipe, doit être définie lors de la qualification de celle-ci.

7.16 Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les vêtements et les gants doivent être changés immédiatement s'ils sont endommagés et présentent un risque de contamination du produit.

7.17 Les tenues de zones propres réutilisables doivent être nettoyées dans une installation de nettoyage séparée de celle des opérations de production de manière adéquate, utilisant un procédé qualifié garantissant que les tenues ne sont pas endommagées et/ou contaminées par des fibres ou des particules pendant les processus répétés de lavage. Les installations de nettoyage utilisées ne doivent pas introduire de risque de contamination ou de contamination croisée. Un traitement et une utilisation inappropriée des tenues peuvent endommager les fibres et accroitre le risque de libérer des particules. Après le lavage et avant l'emballage, les tenues doivent être inspectées visuellement pour vérifier leur propreté et détecter tout dommage. Le processus de gestion des tenues doit être établi et évalué dans le cadre du programme de qualification de ces dernières et comporter un nombre maximal de cycles de lavage et de stérilisation.

7.18 Les activités dans les zones propres qui ne sont pas essentielles aux processus de production doivent être réduites, en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours. Les mouvements du personnel doivent être lents, mesurés et méthodiques afin d'éviter l'émission excessive de particules et d'organismes potentiellement provoquée par des mouvements trop vifs. Les opérateurs effectuant des opérations aseptiques doivent respecter les techniques aseptiques en permanence afin d'éviter les changements dans les flux d'air susceptibles d'introduire de l'air de qualité inférieure dans la zone critique. Les mouvements dans la zone adjacente à la zone critique doivent être limités et l'obstruction du passage du flux d'air unidirectionnel (air primaire) doit être évitée. La revue des études de visualisation de l'écoulement de l'air doit être considérée dans le cadre du programme de formation.

8. PRODUCTION ET TECHNOLOGIES SPECIFIQUES

PRODUITS STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL

8.1 La préparation des accessoires et du matériel doit être effectuée dans des salles propres (au moins de classe D) en vue de limiter le risque de contamination microbiologique, par des endotoxines/pyrogènes ou par des particules, de sorte que le produit soit adapté à la stérilisation. La préparation doit être effectuée dans un environnement de classe C au moins s'il existe un risque important ou inhabituel de contamination microbiologique du produit (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un milieu favorable à la croissance des microorganismes, que sa répartition ne doit pas intervenir avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos).

Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation avant stérilisation finale doit être effectuée dans un environnement de classe C au moins.

8.2 Les récipients et les articles de conditionnement primaire doivent être nettoyés à l'aide de procédés validés afin de s'assurer que la contamination par des particules, des endotoxines/pyrogènes et microbiologique (biocharge) est maitrisée de manière appropriée.

8.3 La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisée dans un environnement de classe C au moins.

8.4 Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit par l'environnement, identifié au travers de la CCS, en raison par exemple de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant la fermeture, la répartition doit être effectuée à un poste de travail de classe A dans un environnement de classe C au moins.

8.5 Dans la mesure du possible, la fabrication de la solution vrac doit comporter une étape de filtration à l'aide d'un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne, afin de réduire la biocharge et les particules, avant la répartition du produit dans les récipients finaux, et une durée limite entre la préparation et la répartition doit être fixée.

8.6 Le tableau 3 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes.

Tableau 3 : Exemples d'opérations associées aux classes pour les opérations de préparation et fabrication des produits stérilisés dans leur récipient final

Classe A	—	Répartition de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
Classe C	—	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels.
	—	Répartition de produits.
Classe D	—	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de répartition.

PREPARATION ET FABRICATION ASEPTIQUE

8.7 Le procédé aseptique doit être clairement défini. Les risques et les exigences associés au procédé aseptique doivent être identifiés, évalués et contrôlés de manière appropriée. La stratégie de contrôle de la contamination du site doit clairement définir les critères d'acceptation de ces contrôles, les exigences de surveillance et la revue de leur efficacité. Les méthodes et procédures de contrôle de ces risques doivent être décrites et mises en œuvre. Les risques résiduels acceptés doivent être dûment documentés.

8.8 Des précautions doivent être prises afin de réduire la contamination microbienne, par des endotoxines/pyrogènes ou des particules, conformément à la CCS du site, pendant la préparation de la zone de fabrication aseptique, pendant toutes les étapes de fabrication (y compris les étapes avant et après la stérilisation du produit vrac) et jusqu'au scellage du contenant final. Dans la mesure du possible, les matériels susceptibles de libérer des particules et des fibres ne doivent pas être introduits dans les salles propres.

8.9 L'utilisation d'équipements tels que les RABS, les isolateurs ou autres systèmes doit être envisagée dans la mesure du possible, afin de réduire les interventions critiques en classe A et de réduire les risques de contamination. La robotique et l'automatisation des procédés peuvent également être envisagées en vue d'éliminer les interventions humaines critiques et directes (incluant par exemple le tunnel de chaleur sèche, le chargement automatisé du lyophilisateur, la stérilisation en place…).

8.10 Le tableau 4 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes.

Tableau 4 : **Exemples d'opérations associées aux classes pour la préparation et la production aseptique**

Classe A	- Assemblage aseptique de l'équipement de répartition. - Connexions effectuées dans des conditions aseptiques (où des surfaces stérilisées potentiellement en contact avec le produit sont exposées) en aval du filtre final stérilisant. Ces connexions doivent être stérilisées en place à la vapeur dans la mesure du possible. - Préparation et mélange aseptiques. - Réapprovisionnement en produit vrac stérile, récipients et systèmes de fermeture. - Retrait et refroidissement d'articles non protégés (par exemple sans emballage) des stérilisateurs. - Transport et mise en place des articles de conditionnement primaire stériles ne présentant pas d'emballage dans la ligne de répartition aseptique. - Répartition aseptique, scellage des récipients tels que les ampoules, fermeture des flacons, transfert de flacons ouverts ou partiellement bouchés. - Chargement du lyophilisateur.
Classe B	- Environnement immédiat de la classe A (lorsque les opérations ne sont pas réalisées dans un isolateur). - Transport ou mise en place, tout en étant protégé de l'environnement immédiat, d'équipements, de composants et d'éléments auxiliaires destinés à être introduits dans la classe A.
Classe C	- Préparation de solutions destinées à être filtrées, y compris l'échantillonnage et la pesée.
Classe D	- Nettoyage d'équipements. - Manipulation de composants, équipements et accessoires après nettoyage. - Montage, sous un flux d'air filtré (sur filtre à haute efficacité HEPA), de composants, équipements et accessoires nettoyés avant la stérilisation. - Montage de systèmes à usage unique (SUS) fermés et stérilisés à l'aide de dispositifs de connexion stérile intrinsèque.

8.11 Pour les produits stériles dont la formulation finale ne peut pas être filtrée, il convient d'envisager les éléments suivants :

i. Tous les équipements et accessoires en contact avec le produit doivent être stérilisés avant d'être utilisés.

ii. Toutes les matières premières ou intermédiaires doivent être stérilisés et ajoutés de manière aseptique.

iii. Les solutions vrac ou les intermédiaires doivent être stérilisés.

8.12 Le retrait de l'emballage, le montage et la préparation du matériel, des accessoires et des éléments auxiliaires stérilisés destinés à être en contact direct ou indirect avec le produit doivent être considérés comme un procédé aseptique et réalisés en classe A dans un environnement de classe B. L'installation de la ligne de répartition et la répartition du produit stérile doivent être considérées comme un procédé aseptique et effectuées en classe A dans un environnement de classe B. Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20.

8.13 Pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition doivent être réalisées à un poste de travail de classe A, dans un environnement de classe B, si le produit et ses composants sont exposés à l'environnement et que le produit n'est pas filtré ultérieurement (au moyen d'un filtre stérilisant) ou stérilisé dans son récipient final. Lorsqu'un isolateur ou un système RABS est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20.

8.14 Les connexions aseptiques doivent être effectuées en classe A dans un environnement de classe B, sauf si elles sont stérilisées en place ultérieurement ou si elles sont réalisées avec des dispositifs de connexion stérile intrinsèque qui réduisent les contaminations potentielles en provenance de l'environnement immédiat. Les dispositifs de connexion stérile intrinsèque doivent être conçus pour réduire les risques de contamination.

Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20. Les connexions aseptiques doivent être évaluées de manière appropriée et leur efficacité doit être vérifiée. Pour les exigences concernant les dispositifs de connexion stérile intrinsèque, voir les paragraphes 8.129 et 8.130.

8.15 Les manipulations aseptiques (y compris les dispositifs de connexion stérile non intrinsèque) doivent être réduites grâce à l'utilisation de solutions techniques telles que des équipements préassemblés et stérilisés. Dans la mesure du possible, les flexibles et l'équipement en contact avec le produit doivent être pré-montés et stérilisés en place.

8.16 Une liste approuvée d'interventions autorisées et qualifiées, inhérentes et correctives, pouvant se produire pendant la production (voir paragraphe 9.34) doit être établie. Les interventions doivent être soigneusement conçues pour s'assurer que le risque de contamination de l'environnement, du procédé et du produit est effectivement réduit. La conception des interventions doit inclure la prise en compte de toute incidence sur les flux d'air, les surfaces critiques et les produits. Les solutions d'ingénierie doivent être utilisées dans la mesure du possible pour minimiser l'incursion des opérateurs pendant l'intervention. Les techniques aseptiques doivent être observées à tout moment, y compris l'utilisation appropriée d'outils stériles pour les manipulations. Les procédures décrivant les types d'interventions inhérentes et correctives, ainsi que la manière de les exécuter, doivent d'abord être évaluées au moyen de la gestion des risques et des simulations de procédé aseptique, et être tenues à jour. Les interventions non qualifiées ne doivent être réalisées que dans des circonstances exceptionnelles, compte tenu des risques associés à l'intervention, et avec l'autorisation du service qualité. Les détails de l'intervention réalisée doivent faire l'objet d'une évaluation des risques, être consignés et faire l'objet d'une enquête approfondie au travers du système qualité pharmaceutique du fabricant. Toute intervention non qualifiée doit être soigneusement évaluée par le service qualité et prise en considération dans la décision relative au lot concerné.

8.17 Les interventions et les arrêts doivent être enregistrés dans le dossier de lot. Chaque arrêt de ligne ou intervention doit être suffisamment documenté dans les dossiers de lot incluant l'heure associée, la durée de l'événement et les opérateurs impliqués (voir paragraphe 9.34).

8.18 La durée de chaque étape du procédé aseptique doit être réduite et limitée à une durée maximale définie et validée, y compris :

i. Les temps de stockage entre les étapes de nettoyage, séchage et stérilisation du matériel, des accessoires et des récipients.

ii. Le temps de stockage du matériel, des accessoires et des récipients stérilisés avant utilisation et pendant le montage/répartition.

iii. La durée du maintien du statut décontaminé pour des environnements tels que le RABS ou l'isolateur avant utilisation.

iv. L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'un produit et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien (le cas échéant), jusqu'à la fin du procédé de répartition aseptique. Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de stockage.

v. La durée de validité du produit stérilisé avant la répartition.

vi. La durée du procédé aseptique.

vii. La durée de la répartition.

8.19 Les opérations aseptiques (y compris les simulations de procédés aseptiques) doivent être observées régulièrement par du personnel possédant une expertise spécifique dans le procédé aseptique afin de vérifier le bon fonctionnement des opérations, y compris le comportement de l'opérateur dans les salles propres, et de remédier aux pratiques inappropriées si elles sont détectées.

DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION

8.20 Les récipients (du conditionnement primaire) ouverts doivent être maintenus dans des conditions de classe A dans un environnement immédiat approprié en fonction de la technologie comme décrit au paragraphe 4.20. Pour les flacons partiellement bouchés ou les seringues pré-remplies se référer au paragraphe 8.126.

8.21 Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées.

8.22 Lorsque les récipients sont fermés par fusion (par exemple, les unités obtenues par Soufflage-Répartition-Scellage ou Blow-Fill-Seal (BFS), les unités obtenues par Formage-Répartition-Scellage ou Form-Fill-Seal (FFS), les poches pour usage parentéral de petit et grand volume ou les ampoules en verre ou en plastique), les paramètres et variables critiques qui affectent l'intégrité du scellage doivent être évalués, définis, contrôlés et surveillés efficacement pendant les opérations. Les ampoules de verre, les unités BFS et les récipients de petit volume (≤ 100 ml) fermés par fusion doivent faire l'objet de tests d'intégrité à 100 % au moyen de méthodes validées. Pour les récipients de grand volume (> 100 ml) fermés par fusion, un échantillonnage réduit peut être acceptable sur la base d'une justification scientifique et de données démontrant la robustesse du procédé existant et un niveau élevé de maitrise du procédé. Il convient de noter que l'inspection visuelle n'est pas considérée comme une méthode acceptable de test d'intégrité.

8.23 Des échantillons de produits utilisant des systèmes de fermeture autres que la fusion doivent être prélevés afin de vérifier leur intégrité selon des méthodes validées. La fréquence des tests doit être fondée sur les connaissances et l'expérience acquises avec les récipients et les systèmes de fermeture utilisés. Il convient d'utiliser un plan d'échantillonnage scientifiquement justifié. La taille de l'échantillon doit se baser sur des informations acquises au regard d'éléments tels que la gestion des fournisseurs, les spécifications des articles de conditionnement et la connaissance des procédés.

8.24 Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide doit être vérifié après un délai approprié et prédéterminé avant certification/ libération et pendant la durée de conservation.

8.25 La validation de l'intégrité du système de fermeture du contenant doit tenir compte des exigences en matière de transport ou d'expédition qui pourraient avoir une incidence négative sur l'intégrité du contenant (par exemple, décompression ou températures extrêmes).

8.26 Lorsque l'équipement utilisé pour le sertissage des capsules peut générer d'importantes quantités de particules non-viables, il convient de prendre des mesures pour prévenir la contamination par ces particules, comme la localisation de l'équipement dans un emplacement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.

8.27 Le sertissage des flacons des produits répartis de façon aseptique peut être considéré comme partie intégrante du procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme une opération réalisée en dehors de la zone aseptique. Dans ce dernier cas, les récipients doivent être protégés par une alimentation en air de classe A de la sortie de la zone aseptique jusqu'au sertissage de la capsule. L'environnement immédiat de cet air de classe A doit satisfaire au moins aux exigences de la classe D. Lorsque le sertissage est un procédé manuel, il doit être effectué dans des conditions de classe A, soit dans un isolateur convenablement conçu, soit en classe A dans un environnement de classe B.

8.28 Lorsque le sertissage d'un produit stérile réparti aseptiquement est effectué comme une opération réalisée en dehors de la zone aseptique avec une protection par une alimentation en air de classe A, les flacons dont le bouchon est manquant ou mal positionné doivent être rejetés avant le sertissage de la capsule. Des méthodes automatisées et qualifiées de détection de la hauteur du bouchon doivent être en place.

8.29 Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour réduire les risques de contamination. Les systèmes RABS et les isolateurs peuvent permettre d'assurer les conditions requises.

8.30 Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir une inspection individuelle destinée à détecter tout corps étranger ou autre défaut. La classification et la criticité des défauts doivent être déterminées pendant la qualification et établies sur la base d'une gestion des risques et de l'historique. Les facteurs à prendre en compte incluent, sans toutefois s'y limiter, la voie d'administration et l'impact potentiel du défaut sur le patient. Les différents types de défauts doivent être catégorisés et les résultats d'inspection du lot analysées. Les lots présentant des niveaux atypiques de défauts, par rapport aux nombres de défauts définis en routine (basés sur des données de routine et de tendance), doivent faire l'objet d'une investigation. Une défauthèque doit être créée et maintenue, qui inclut toutes les catégories connues de défauts. La défauthèque doit être utilisée pour la formation du personnel de production et d'assurance qualité. Les défauts critiques ne doivent pas être identifiés lors de tout échantillonnage et inspection ultérieure des contenants acceptés. Tout défaut critique identifié par la suite doit déclencher une investigation car il indique une éventuelle défaillance du processus d'inspection initiale.

8.31 Lorsque l'inspection visuelle est effectuée manuellement, elle doit être faite dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les taux de détection doivent être maitrisés et qualifiés de manière appropriée. Les opérateurs effectuant l'inspection doivent être qualifiés (avec leurs verres correcteurs/ lentilles, s'ils en portent) au moins une fois par an. La qualification doit être effectuée à l'aide d'échantillons appropriés provenant de la défauthèque du fabricant, en tenant compte des examens oculaires et des scénarios les plus défavorables (par exemple, le temps de l'inspection, la vitesse de la ligne lorsque le produit est transféré à l'opérateur par un système de convoyage, la taille du contenant ou la fatigue). Les causes d'inattention de l'opérateur doivent être réduites et des pauses fréquentes, d'une durée appropriée, doivent être prises durant l'inspection.

8.32 Lorsque des méthodes d'inspection automatisées sont utilisées, le procédé doit être validé pour détecter les défauts connus (qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du produit) et être égal ou supérieur à des méthodes d'inspection manuelle. La performance de l'équipement doit être vérifiée en utilisant des défauts représentatifs avant le démarrage et à intervalles réguliers tout au long du lot.

8.33 Les résultats de l'inspection doivent être enregistrés et des tendances sur le nombre et les types de défauts doivent être établies. Des tendances sur les niveaux de rejet pour les différents types de défauts doivent également être établies sur la base de principes statistiques. L'incidence pour le produit sur le marché doit être évaluée dans le cadre de l'investigation lorsque des tendances défavorables sont observées.

STERILISATION

8.34 Dans la mesure du possible, le produit fini doit être stérilisé dans son récipient final, à l'aide d'un procédé de stérilisation validé et maitrisé car cette méthode fournit une plus grande assurance de stérilité qu'un procédé de filtration stérile et/ou un traitement aseptique validé et maitrisé. Lorsqu'il n'est pas possible pour un produit d'être stérilisé dans son récipient final, il convient d'envisager un procédé de fabrication aseptique combiné à l'utilisation d'un traitement thermique terminal post procédé aseptique, en vue d'améliorer l'assurance de stérilité.

8.35 La sélection, la conception et l'emplacement de l'équipement et le cycle/programme utilisé pour la stérilisation doivent être basés sur des données scientifiques démontrant la répétabilité et la fiabilité du procédé de stérilisation. Tous les paramètres doivent être définis et, lorsqu'ils sont critiques, ils doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés.

8.36 Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Les études de validation doivent tenir compte de la composition du produit, des conditions de stockage et du délai maximal entre le début de la préparation d'un produit ou matériel à stériliser et sa stérilisation. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut valider notamment au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et aux équipements, et qu'elle est capable de réunir les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter.

Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits, des surfaces de l'équipement et des composants doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement.

8.37 Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une simple solution aqueuse. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.

8.38 Des schémas de chargement validés doivent être établis pour chaque méthode de stérilisation et les schémas de chargement doivent faire l'objet d'une revalidation périodique. Les charges maximale et minimale doivent également être considérées dans la stratégie globale de validation des charges.

8.39 La validité du procédé de stérilisation doit être revue et vérifiée à intervalles réguliers, sur la base de la gestion des risques. Les cycles de stérilisation par la chaleur doivent être revalidés a minima au moins une fois par an pour les schémas de chargement considérés comme les cas les plus défavorables. Les autres schémas de chargement doivent être validés selon une fréquence justifiée dans la CCS.

8.40 Des paramètres opérationnels de routine doivent être établis et respectés pour tous les procédés de stérilisation, par exemple les paramètres physiques et les schémas de chargement.

8.41 Des mécanismes doivent être en place pour détecter un cycle de stérilisation non conforme aux paramètres validés. Tout cycle de stérilisation défaillant ou en écart avec le procédé validé (par exemple, des phases plus longues ou plus courtes telles que des cycles de chauffage) doit être investigué.

8.42 Des indicateurs biologiques adéquats placés à des endroits appropriés doivent être considérés comme une méthode supplémentaire à l'appui de la validation du procédé de stérilisation. Les indicateurs biologiques doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Lorsque des indicateurs biologiques sont utilisés pour appuyer la validation et/ou pour contrôler un procédé de stérilisation (par exemple avec de l'oxyde d'éthylène), des témoins positifs doivent être testés pour chaque cycle de stérilisation. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires en vue d'éviter tout transfert de contamination microbienne durant la fabrication. Les résultats des indicateurs biologiques ne doivent pas être utilisés seuls en vue de passer outre les autres paramètres critiques ou des éléments de conception du procédé.

8.43 La fiabilité des indicateurs biologiques est importante. Les fournisseurs doivent être qualifiés et les conditions de transport et de stockage doivent être maitrisées afin que la qualité de l'indicateur biologique ne soit pas compromise. Avant l'utilisation d'un nouveau lot d'indicateur biologique, la population, la pureté et l'identité du microorganisme de l'indicateur doivent être vérifiées. Pour d'autres paramètres critiques, par exemple la valeur D, la valeur Z, le certificat de lot fourni par le fournisseur qualifié peut normalement être utilisé.

8.44 La distinction entre les produits, équipements et articles déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être doit être évidente. Les dispositifs tels que les paniers, chariots utilisés pour le transport des produits ou les autres dispositifs de transport des équipements ou composants doivent être clairement étiquetés (ou suivis électroniquement) et porter le nom du produit, le numéro de lot, et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandelettes pour autoclave ou les indicateurs d'irradiation peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot d'un produit, article ou équipement) a été soumis à un processus de stérilisation. Toutefois, ces indicateurs montrent seulement que le processus de stérilisation a eu lieu; ils n'indiquent pas la stérilité du produit ou l'atteinte du niveau d'assurance de stérilité requis.

8.45 Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent être disponibles. Chaque cycle doit avoir un identifiant unique. Leur conformité doit être examinée et approuvée dans le cadre de la procédure de certification / libération des lots.

8.46 S'il y a lieu, les matériaux, équipements et composants doivent être stérilisés par des méthodes validées appropriées au matériau concerné. Une protection appropriée après stérilisation doit être assurée afin d'éviter la recontamination. Si les articles stérilisés ne sont pas utilisés immédiatement après la stérilisation, ils doivent être stockés dans des emballages scellés de manière appropriée et un temps de stockage maximal doit être établi. Lorsque cela est justifié, les composants qui ont été emballés avec plusieurs emballages stériles ne nécessitent pas d'être stockés dans une salle propre si l'intégrité et la configuration de l'emballage stérile permettent de désinfecter facilement les articles lors du transfert par les opérateurs en classe A (par exemple, en utilisant plusieurs revêtements stériles qui peuvent être retirés à chaque transfert vers une classe supérieure). Lorsque la protection est obtenue par le scellage de tels emballages, ce processus doit être entrepris avant la stérilisation.

8.47 Lorsque des matériaux, équipements, articles ou éléments auxiliaires sont stérilisés dans des emballages scellés, puis transférés en classe A, cela doit être réalisé à l'aide de méthodes validées appropriées (par exemple, des sas ou des trappes de transfert) incluant une désinfection de l'extérieur de l'emballage scellé. L'utilisation de systèmes de transferts rapides ou RTP doit également être envisagée. Il doit être démontré que ces

méthodes maitrisent efficacement le risque potentiel de contamination des zones de classe A et B. De même, il doit être démontré que la procédure de désinfection est efficace pour réduire toute contamination de l'emballage à des niveaux acceptables pour l'admission dans les zones de classe A et B.

8.48 Lorsque des matériaux, équipements, articles ou éléments auxiliaires sont stérilisés dans des emballages ou des contenants scellés, l'emballage doit être qualifié pour minimiser le risque de contamination particulaire, microbienne, chimique ou par endotoxines/pyrogènes, et pour être compatible avec la méthode de stérilisation choisie. Le processus de scellage de l'emballage doit être validé. La validation doit tenir compte de l'intégrité de la barrière de protection, de la durée de conservation maximale avant la stérilisation et de la durée de conservation maximale avant utilisation des articles stérilisés. L'intégrité de la barrière de protection doit être vérifiée avant utilisation pour chaque élément stérilisé.

8.49 Pour les matériaux, les équipements, les articles ou les éléments auxiliaires nécessaires à la fabrication aseptique, qui ne sont pas en contact direct ou indirect avec le produit, et qui ne peuvent pas être stérilisés, un processus de désinfection et de transfert efficace et validé doit être en place. Ces articles, une fois désinfectés, doivent être protégés afin d'éviter toute recontamination. Ces éléments, ainsi que ceux qui représentent des sources de contamination potentielle, doivent être inclus dans le programme de surveillance de l'environnement.

STERILISATION PAR LA CHALEUR

8.50 Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré soit électroniquement, soit sur papier, à l'aide d'un équipement d'une justesse et d'une précision appropriées. Le système doit avoir des dispositifs de sécurité et/ou une redondance dans son instrumentation de contrôle et de surveillance pour détecter un cycle non conforme aux paramètres du cycle validé et pour abandonner ou mettre en échec ce cycle (par exemple en utilisant des sondes doubles connectées à des systèmes indépendants de contrôle et de surveillance).

8.51 La position des sondes de température utilisées pour le contrôle et/ou l'enregistrement doit être déterminée pendant la validation et sélectionnée sur la base de la conception du système afin de représenter et d'enregistrer correctement les conditions du cycle de routine. Les études de validation doivent être conçues pour démontrer l'adéquation des emplacements des sondes de contrôle et d'enregistrement du système, et doivent inclure la vérification de la fonctionnalité et de l'emplacement de ces sondes par l'utilisation d'une sonde de surveillance indépendante située à la même position pendant la validation.

8.52 L'ensemble de la charge doit atteindre la température requise avant le début de la plage de stérilisation. Pour les cycles de stérilisation contrôlés à l'aide d'une sonde de référence à l'intérieur de la charge, il convient de veiller à ce que la température de la sonde de cette charge soit contrôlée dans une plage de température définie avant le début du cycle.

8.53 Après l'achèvement de la phase à haute température d'un cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions doivent être prises contre la contamination d'une charge stérilisée pendant le refroidissement. Tout liquide de refroidissement ou gaz entrant en contact avec le produit ou le matériel stérilisé doit être stérile.

8.54 Dans les cas où la libération paramétrique a été autorisée, un système robuste doit être appliqué à la validation du cycle de vie du produit et à la surveillance de routine du processus de fabrication. Ce système doit faire l'objet d'une revue périodique. D'autres éléments concernant la libération paramétrique sont fournis dans l'annexe 17 des BPF.

STERILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE

8.55 La stérilisation par la chaleur humide peut être réalisée à l'aide de la vapeur (contact direct ou indirect), mais inclut également d'autres technologies telles que les systèmes d'eau surchauffée (cycles par cascade ou par immersion) qui pourraient être utilisés pour les récipients qui peuvent être endommagés par d'autres types de cycles (par exemple, les récipients Blow-Fill-Seal ou les poches en plastique).

8.56 Les articles à stériliser, autres que les produits dans des récipients scellés, doivent être secs, emballés dans un dispositif muni d'une barrière de protection qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Tous les articles de la charge doivent être secs au moment de leur retrait du stérilisateur. La siccité de la charge doit être confirmée par une inspection visuelle incluse dans les critères d'acceptation du processus de stérilisation.

8.57 Pour les cycles poreux (articles solides/poreux), le temps, la température et la pression doivent être utilisés pour surveiller le processus et être enregistrés. Chaque article stérilisé doit être inspecté pour détecter les dommages, l'intégrité de l'emballage et l'humidité lors du retrait de l'autoclave. Tout article jugé inadapté à l'usage doit être retiré de la zone de fabrication et une enquête doit être effectuée.

8.58 Pour les autoclaves capables d'effectuer des purges d'air avant stérilisation, la température doit être enregistrée au niveau du drain de la chambre tout au long de la durée du cycle de stérilisation. Des sondes dans la charge peuvent également être utilisées, le cas échéant, mais le système de contrôle doit être corrélé au résultat de la validation de la charge. Pour les systèmes de stérilisation en place, la température doit être enregistrée à des emplacements appropriés dans l'évacuation des condensats tout au long de la phase de stérilisation.

8.59 La validation des cycles pour charge poreuse doit inclure un calcul du temps d'équilibrage, du temps d'exposition, de la corrélation de la pression et de la température et de la plage de température minimale/maximale pendant l'exposition. La validation des cycles de produits doit inclure la température, le temps et/ou la valeur stérilisatrice F_0. Les paramètres critiques du procédé doivent être soumis à des limites définies (y compris des tolérances appropriées), être confirmés lors de la validation de la stérilisation et inclus aux critères d'acceptation des cycles de routine.

8.60 Les essais de fuite sur le stérilisateur doivent être effectués périodiquement (normalement une fois par semaine) lorsqu'une phase de vide fait partie du cycle ou que le système retourne, après stérilisation, à une pression inférieure à celle de l'environnement du stérilisateur.

8.61 Il doit y avoir une assurance suffisante de l'élimination de l'air avant et pendant la stérilisation lorsque le processus de stérilisation comprend une purge d'air (par exemple, charges d'autoclave poreuses, chambres de lyophilisateurs). Pour les autoclaves, cela doit inclure un cycle d'essai de purge d'air (normalement effectué quotidiennement) ou l'utilisation d'un système de détection d'air. Les charges à stériliser doivent être conçues de manière à permettre une évacuation efficace de l'air et un drainage facilité afin d'éviter l'accumulation de condensats.

8.62 La déformation et/ou la dégradation des conteneurs non rigides qui sont stérilisés en phase terminale, tels que les conteneurs produits par les technologies Formage-Répartition-Scellage (Blow-Fill-Seal ou Form-Fill-Seal), doivent être évitées par une conception et un contrôle appropriés du cycle (par exemple, en réglant correctement la pression, le chauffage, le refroidissement et les schémas de chargement).

8.63 Lorsque des systèmes de stérilisation en place par la vapeur sont utilisés (par exemple, pour les tuyauteries fixes, les cuves et les chambres des lyophilisateurs), le système doit être conçu et validé de manière à s'assurer que toutes les parties de l'équipement sont soumises au traitement requis. Le système doit être surveillé afin de vérifier, à des endroits appropriés, la température, la pression et le temps pendant l'utilisation de routine de manière à démontrer que toutes les parties de l'équipement sont stérilisées de manière efficace et reproductible. Ces emplacements doivent être démontrés comme étant représentatifs et corrélés aux endroits les plus lents à chauffer lors de la validation initiale et des revalidations de routine. Une fois qu'un système a été stérilisé en place à la vapeur, il doit rester intègre et, lorsque les opérations l'exigent, être maintenu sous pression positive ou autrement être équipé d'un filtre évent stérilisant avant utilisation.

8.64 Dans les cycles de charges de fluides où l'eau surchauffée est utilisée comme moyen de transfert de la chaleur, cette eau doit systématiquement atteindre tous les points de contact requis. Les études initiales de qualification doivent inclure une cartographie de la température de l'ensemble de la charge. Des contrôles de routine doivent s'assurer que les buses (servant à l'introduction de l'eau) ne sont pas bloquées et que les drains restent exempts de débris.

8.65 La validation de la stérilisation des charges de produits dans un autoclave d'eau surchauffée doit comprendre une cartographie de la température de l'ensemble de la charge, de la pénétration de la chaleur et des études de reproductibilité. Toutes les parties de la charge doivent chauffer uniformément et atteindre la température souhaitée pendant la durée spécifiée. Les sondes de surveillance de la température en routine doivent être corrélées aux positions les plus défavorables identifiées au cours du processus de qualification.

STERILISATION PAR LA CHALEUR SECHE

8.66 La stérilisation par la chaleur sèche utilise des températures élevées d'air ou de gaz pour stériliser un produit ou un article. La stérilisation par la chaleur sèche est particulièrement utile dans l'élimination des contaminants thermiquement robustes et difficiles à éliminer tels que les endotoxines/pyrogènes et est souvent utilisée dans la préparation des articles pour la répartition aseptique. La combinaison de temps et de température à laquelle le produit, les articles ou l'équipement sont exposés doit produire, lorsqu'elle est utilisée régulièrement dans les limites fixées, un niveau adéquat et reproductible de létalité et/ou d'inactivation/d'enlèvement des endotoxines/pyrogènes. Le procédé peut être utilisé dans un four ou dans un tunnel en continu, par exemple pour la stérilisation et la dépyrogénation des récipients en verre.

8.67 Les tunnels de stérilisation/dépyrogénation par la chaleur sèche doivent être configurés de manière à ce que le débit d'air protège l'intégrité et les performances de la zone de stérilisation de classe A en maintenant des pressions différentielles et un flux d'air appropriés à travers le tunnel. Les profils des différences de pression d'air doivent être évalués. L'impact de toute modification du débit d'air doit être évalué afin de s'assurer que le profil de température est maintenu. L'air fourni dans le tunnel doit passer par au moins un filtre HEPA et des essais périodiques (au moins semestriels) doivent être effectués afin de démontrer l'intégrité de ces filtres. Toutes les parties du tunnel qui entrent en contact avec des composants stérilisés doivent être stérilisées ou désinfectées de manière appropriée. Les paramètres critiques du procédé qui doivent être pris en compte lors de la validation et/ou du traitement de routine doivent inclure, sans s'y limiter :

i. La vitesse du convoyeur ou la durée de présence dans la zone de stérilisation.

ii. La température — températures minimale et maximale.

iii. La pénétration de la chaleur dans le matériau/article.

iv. La distribution/uniformité de la chaleur.

v. Les écoulements de l'air déterminés par les profils de différence de pression de l'air corrélés avec les études de distribution de la chaleur et de sa pénétration.

8.68 Lorsqu'un procédé thermique est utilisé dans le cadre du processus de dépyrogénation pour tout équipement/matériel en contact avec un composant ou un produit, les études de validation doivent être effectuées pour démontrer que le procédé fournit une valeur F_h appropriée et entraîne une réduction minimale de 3 $\log_{10}$ de la concentration d'endotoxines. Lorsque cela est atteint, il n'y a pas d'exigence supplémentaire pour démontrer la stérilisation.

8.69 Des contenants contaminés par des endotoxines doivent être utilisés pendant la validation et doivent faire l'objet d'une réconciliation complète. Les contenants doivent être représentatifs des matériaux normalement utilisés (prenant en compte la composition des matériaux d'emballage, la porosité, les dimensions et le volume nominal). La méthode de quantification et l'efficacité du recouvrement des endotoxines doivent également être démontrées.

8.70 Les fours à chaleur sèche sont généralement utilisés pour stériliser ou dépyrogéner des articles de conditionnement primaire, des matières premières y compris des substances actives, mais ils peuvent également être utilisés pour d'autres procédés. Ils doivent être maintenus à une pression positive par rapport aux salles propres de qualité inférieure tout au long du processus de stérilisation et après la phase de stérilisation, à moins que l'intégrité de l'emballage ne soit maintenue. Tout air entrant dans le four doit passer au travers d'un filtre HEPA. Les paramètres critiques du processus qui doivent être pris en compte dans la qualification et/ou le traitement de routine doivent inclure, sans s'y limiter :

i. La température.

ii. La durée/temps d'exposition.

iii. La pression de la chambre (pour le maintien de la surpression).

iv. La vitesse de l'air.

v. La qualité de l'air dans le four.

vi. La pénétration de la chaleur dans le matériau/article (emplacements lents à chauffer).

vii. La distribution/uniformité de la chaleur.

viii. Le plan de chargement et la configuration des articles à stériliser/dépyrogéner, en incluant les charges minimale et maximale.

STERILISATION PAR IRRADIATION

8.71 La stérilisation par irradiation est principalement utilisée pour la stérilisation de matériels et de produits sensibles à la chaleur. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas une méthode acceptable de stérilisation. Des recommandations concernant la stérilisation par rayonnement ionisant figurent dans l'annexe 12 des BPF.

8.72 Les procédures de validation doivent s'assurer que les effets de la variation de la densité du produit et des conditionnements ont été pris en considération.

STERILISATION À L'OXYDE D'ÉTHYLENE

8.73 Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est possible. Au cours de la validation, l'absence d'effets dommageables sur le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux résiduel de l'oxyde d'éthylène (OE) et des produits de réaction jusqu'à des limites acceptables définies pour le produit ou le matériel traité.

8.74 Le contact direct entre le gaz et les microorganismes est essentiel. Des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans des substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La nature, la porosité et la quantité des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de manière significative.

8.75 Avant l'exposition au gaz, le matériau doit atteindre le degré d'humidité et de température requis par le procédé. Lorsque la vapeur est utilisée pour conditionner la charge pour la stérilisation, elle doit être d'une qualité appropriée. Le temps nécessaire pour ce processus doit être contrebalancé avec le besoin de minimiser le temps avant la stérilisation.

8.76 Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé avec des indicateurs biologiques adéquats, en utilisant le nombre approprié d'indicateurs répartis sur l'ensemble de la charge à des endroits démontrés comme étant les plus défavorables lors de la validation.

8.77 Les paramètres critiques qui pourraient être considérés comme faisant partie de la validation du procédé de stérilisation et de la surveillance de routine comprennent, sans toutefois s'y limiter:

i. La concentration de gaz OE.

ii. La pression.

iii. La quantité de gaz OE utilisée.

iv. L'humidité relative.

v. La température.

vi. Le temps d'exposition.

8.78 Après stérilisation, la charge doit être aérée pour permettre au gaz OE et/ou à ses produits de réaction d'être désorbés du produit conditionné jusqu'à des niveaux prédéterminés. La phase d'aération peut se produire à l'intérieur d'une chambre de stérilisateur et/ou dans une chambre d'aération ou une salle d'aération séparée. La phase d'aération doit être validée dans le cadre de la validation globale de la stérilisation par l'OE.

FILTRATION DES PRODUITS QUI NE PEUVENT PAS ÊTRE STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL

8.79 Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou les liquides doivent être filtrés au travers d'un filtre stérile et stérilisant (avec une taille de pores nominale d'un maximum de 0,22 µm qui a été validée de manière appropriée pour obtenir un filtrat stérile) et puis recueillis dans un récipient stérile. Le filtre doit être sélectionné de manière à être compatible avec le produit et tel que décrit dans l'autorisation de mise sur le marché (voir paragraphe 8.135).

8.80 Des préfiltres appropriés de réduction de la charge microbienne et/ou des filtres stérilisants peuvent être utilisés en plusieurs points du procédé afin de diminuer la charge microbienne avant le filtre de stérilisation finale. En raison des risques supplémentaires potentiels d'un procédé de filtration stérile, en comparaison à d'autres procédés de stérilisation, une filtration supplémentaire par un filtre stérile et stérilisant, aussi proche que possible du point de répartition, doit être considérée dans le cadre de la CCS.

8.81 La sélection des composants du système de filtration, leur interconnexion et leur montage au sein du système de filtration, y compris les préfiltres, doivent être fondés sur les attributs qualité critiques du produit, justifiés et documentés. Le système de filtration doit minimiser la production de fibres et de particules, ne pas générer de niveaux inacceptables d'impuretés, ou posséder des caractéristiques de nature à altérer la qualité et l'efficacité du produit. De même, les caractéristiques du filtre doivent être compatibles avec le produit et ne pas être affectées par le produit à filtrer. L'adsorption des composants du produit sur le système de filtration ainsi que la production d'extractibles/relargables par le système de filtration doivent être évaluées (voir paragraphe 8.135).

8.82 Le système de filtration doit être conçu pour:

i. Permettre le fonctionnement dans les paramètres du procédé validé.

ii. Maintenir la stérilité du filtrat.

iii. Réduire le nombre de connexions aseptiques requises entre le filtre de stérilisation finale et la répartition finale du produit.

iv. Permettre, si besoin, le nettoyage prévu.

v. Permettre, si besoin, que la stérilisation, y compris la stérilisation en place, soit menée.

vi. Permettre le test d'intégrité en ligne du filtre de stérilisation finale, de préférence en système clos, avant et après filtration, si besoin. Les tests d'intégrité en ligne réalisés doivent éviter tout impact négatif sur la qualité du produit.

8.83 La filtration stérilisante des produits doit être validée conformément aux exigences applicables de la pharmacopée européenne en vigueur. La validation peut être regroupée selon différents dosages ou variations du produit, mais doit être réalisée dans les conditions les plus défavorables. Le regroupement doit être justifié et documenté.

8.84 Lors de la validation du filtre, le produit à filtrer doit être utilisé pour les tests de rétention bactérienne du filtre de stérilisation dans la mesure du possible. Lorsque le produit à filtrer ne convient pas aux tests de rétention bactérienne, l'utilisation d'un produit de substitution approprié dans le cadre de l'essai doit être justifiée. Le microorganisme utilisé dans le test de rétention bactérienne doit être justifié.

8.85 Les paramètres de filtration qui doivent être pris en compte et établis lors de la validation doivent inclure, sans toutefois s'y limiter :

I. Le liquide de mouillage utilisé pour les tests d'intégrité du filtre :

- Il doit être basé sur les recommandations du fabricant du filtre ou sur le produit à filtrer. La spécification appropriée de la valeur du test d'intégrité doit être établie.
- Si le système est rincé ou si l'intégrité est testée en place avec un liquide autre que le produit, des mesures appropriées doivent être prises pour éviter tout effet délétère sur la qualité du produit.

II. Conditions du procédé de filtration, y compris :

- La durée de préfiltration et son effet sur la biocharge.
- L'étape de conditionnement du filtre, avec le produit si nécessaire.
- La durée maximale de filtration/le temps maximal de contact du filtre avec le produit.
- La pression maximale pendant l'opération.
- Le débit.
- Le volume de filtration maximal.
- La température.
- Le temps nécessaire pour filtrer un volume connu de solution et la différence de pression à appliquer à travers le filtre.

8.86 Des contrôles du procédé doivent être mis en œuvre en routine afin de s'assurer du respect des paramètres de filtration validés. Les résultats des paramètres critiques du procédé devant être inclus dans le dossier de lot, comportent sans s'y limiter, le temps minimum nécessaire pour filtrer un volume connu de solution et le différentiel de pression du filtre. Toute différence significative par rapport aux paramètres critiques de filtration doit être documentée et investiguée.

8.87 L'intégrité du système de filtration stérilisante doit être vérifiée par des tests avant utilisation (test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation ou « PUPSIT »), afin de vérifier l'absence de détérioration et de perte d'intégrité causées par la préparation du filtre avant utilisation. Un filtre stérilisant utilisé pour stériliser un produit doit être soumis à un test d'intégrité non destructif après utilisation et préalablement au retrait du filtre du système. Le test d'intégrité doit être validé et les résultats des tests doivent être corrélés à la capacité de rétention bactérienne du filtre établie lors de la validation. Parmi les exemples de tests utilisés figurent le test de point de bulle, de diffusion, de maintien en pression ou le test d'intrusion d'eau. Il est admis que le « PUPSIT » n'est pas toujours possible après la stérilisation en raison de contraintes du procédé (par exemple, filtration de très petits volumes de solution). Dans ces cas, une autre approche peut être adoptée à condition qu'une gestion des risques approfondie ait été effectuée et que la conformité soit assurée par la mise en œuvre de contrôles appropriés afin d'atténuer tout risque lié à un système de filtration non intègre. Les points à prendre en considération dans le cadre d'une telle gestion des risques doivent inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

i. La connaissance approfondie et la maitrise du procédé de stérilisation du filtre pour s'assurer que tout risque de détérioration du filtre est minimisé.

ii. La connaissance approfondie et la maitrise de la chaîne d'approvisionnement afin d'inclure :

- les sites sous-traitants de stérilisation.
- Les mécanismes de transport définis.
- l'emballage du filtre stérilisé, afin d'éviter d'endommager le filtre pendant le transport et le stockage.

iii. La connaissance approfondie du procédé telle que :

- Le type de produit, incluant la charge en particules et l'existence d'un impact sur les valeurs d'intégrité du filtre, comme par exemple la possibilité de modifier les valeurs du test d'intégrité et, par conséquent, d'empêcher la détection d'un filtre non intègre lors du test d'intégrité du filtre après utilisation.
- Les étapes de préfiltration et les étapes du procédé, avant le filtre de stérilisation final, qui élimineraient la charge en particules et clarifieraient le produit avant la filtration stérilisante.

8.88 L'intégrité des filtres à gaz stériles ou des filtres évents critiques (directement liés à la stérilité du produit) doit être vérifiée après utilisation, avec le montage ou le système de filtration utilisé.

8.89 L'intégrité des filtres à gaz ou des filtres évents non critiques doit être confirmée et enregistrée à des intervalles appropriés. Lorsque des filtres à gaz sont en place pendant de longues périodes, des tests d'intégrité doivent être effectués lors de l'installation et avant le remplacement. La durée maximale d'utilisation doit être spécifiée et surveillée en fonction d'une gestion des risques (par exemple, en prenant en compte le nombre maximal d'utilisations et/ou les cycles de traitement thermique/stérilisation autorisés, le cas échéant).

8.90 Pour la filtration des gaz, il convient d'éviter l'humidification ou le mouillage involontaire du filtre ou du dispositif de filtration.

8.91 Si le procédé de filtration stérilisante a été validé en tant qu'un système composé de plusieurs filtres permettant d'atteindre la stérilité d'un produit donné, le système de filtration est considéré comme une seule unité de stérilisation et les tests d'intégrité après utilisation de tous les filtres du système doivent être conformes.

8.92 Dans un système de filtration redondant (où un second filtre de stérilisation est présent en tant que filtre de secours mais que le procédé de stérilisation est validé avec un seul filtre), un test d'intégrité après utilisation du filtre de stérilisation principal doit être effectué et s'il est intègre, alors un test d'intégrité après utilisation du filtre redondant n'est pas nécessaire. Toutefois, en cas d'échec du test d'intégrité après utilisation du filtre principal, un test d'intégrité après utilisation du filtre secondaire (redondant) doit être effectué, en parallèle avec une enquête et une gestion des risques afin de déterminer la raison de la défaillance du test du premier filtre.

8.93 Les échantillons pour la biocharge microbienne doivent être prélevés sur le produit vrac et immédiatement avant la filtration stérilisante terminale. Dans le cas où un système de filtration redondant est utilisé, les échantillons doivent être prélevés avant le premier filtre. Les systèmes de prélèvement d'échantillons doivent être conçus de manière à ne pas introduire de contamination.

8.94 Les filtres de stérilisation pour les produits liquides doivent être éliminés après la fabrication d'un seul lot et le même filtre ne doit pas être utilisé en continu pendant plus d'une journée de travail, à moins que cette pratique n'ait été validée.

8.95 Lorsque la fabrication d'un produit par campagne a été dûment justifiée dans la stratégie de contrôle de la contamination et validée, l'utilisateur du filtre doit :

i. Evaluer et documenter les risques associés à la durée d'utilisation du filtre pour le procédé de filtration stérile pour un produit donné.

ii. Mener et documenter des études de validation et de qualification efficaces afin de démontrer que la durée d'utilisation du filtre pour un procédé de filtration stérile donné et pour un fluide donné ne compromet pas les performances du filtre stérilisant ou la qualité du filtrat.

iii. Documenter la durée d'utilisation maximale validée pour le filtre et mettre en œuvre des dispositions afin de s'assurer que les filtres ne sont pas utilisés au-delà de la durée maximale validée. Les enregistrements de ces dispositions doivent être conservés.

iv. Mettre en place des dispositions afin de s'assurer que les filtres contaminés par les résidus de fluide ou d'agents de nettoyage, ou considérés comme défectueux de toute autre manière, soient retirés de l'utilisation.

FORMAGE/REPARTITION/SCELLAGE OU FORM/FILL/SEAL (FFS)

8.96 Les conditions applicables aux équipements FFS utilisés pour les produits stérilisés dans leur récipient final doivent être conformes aux exigences environnementales des paragraphes 8.3 et 8.4. Les conditions applicables aux équipements FFS utilisés dans la fabrication aseptique doivent être conformes aux exigences environnementales du paragraphe 8.10.

8.97 La contamination des films pour conditionnement primaire utilisés dans le procédé FFS doit être réduite par des dispositions appropriées lors de la fabrication, de l'approvisionnement et de la manipulation des composants. En raison de la criticité de ces films, des procédures doivent être mises en place pour s'assurer que les films fournis répondent aux spécifications définies et qu'ils sont de qualité appropriée, incluant selon les cas l'épaisseur et la résistance du matériau, la contamination microbiologique et particulaire, l'intégrité et l'impression. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines/pyrogènes des films et des composants associés doivent être définis et contrôlés dans le SQP et pris en considération dans la CCS.

8.98 Il convient d'accorder une attention particulière à la connaissance de l'équipement et à l'évaluation de son fonctionnement, incluant les opérations de réglage, de répartition, de scellage et de découpe, de manière à ce que les paramètres critiques du procédé soient compris, validés, surveillés et maitrisés de manière appropriée.

8.99 Les gaz en contact avec le produit, par exemple ceux utilisés pour gonfler le récipient ou utilisés pour l'inertage, doivent être filtrés de manière appropriée, aussi près que possible du point d'utilisation. La qualité des gaz utilisés et l'efficacité des systèmes de filtration doivent être vérifiées périodiquement conformément aux paragraphes 6.18 et 6.19.

8.100 Les contrôles identifiés lors de la qualification du FFS doivent être conformes à la CCS. Les aspects à prendre en considération comprennent, sans toutefois s'y limiter :

i. La détermination des limites de la zone critique.

ii. Le contrôle et la surveillance de l'environnement immédiat, à la fois de la machine et du local dans lequel elle est installée.

iii. Les exigences en termes d'habillage du personnel.

iv. Les tests d'intégrité des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration (le cas échéant).

v. La durée de la répartition du lot ou de la campagne.

vi. La maitrise des films pour conditionnement primaire, y compris les exigences relatives à leur décontamination ou leur stérilisation.

vii. Le nettoyage en place et la stérilisation en place de l'équipement si nécessaire.

viii. Le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).

8.101 Les paramètres critiques du procédé FFS doivent être déterminés pendant la qualification de l'équipement et inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

i. Les réglages permettant une uniformité dimensionnelle du conditionnement et une découpe selon des paramètres validés.

ii. Le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de formage (y compris le préchauffage et le refroidissement), les temps et les pressions de formage, le cas échéant.

iii. Le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de scellage, de l'uniformité de la température de scellage sur l'ensemble de la soudure, les temps et les pressions de scellage, le cas échéant.

iv. La température du produit et la température de l'environnement immédiat.

v. Les contrôles spécifiques, par lot, de la résistance et de l'uniformité de scellage du conditionnement.

vi. Les réglages du volume, de la vitesse et de l'uniformité du remplissage.

vii. Les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), embossage ou débossage afin de s'assurer que l'intégrité de l'unité n'est pas compromise.

viii. Les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité des contenants remplis (voir paragraphe 8.22).

8.102 Des procédures appropriées pour la vérification, la surveillance et l'enregistrement des paramètres critiques du procédé FFS et du fonctionnement de l'équipement doivent être utilisées durant la production.

8.103 Des procédures opérationnelles doivent décrire les méthodologies de détection et de correction des problèmes de formage et de scellage. Les unités rejetées ou les problèmes de scellage doivent être enregistrés et investigués.

8.104 Des procédures de maintenance appropriées doivent être établies en fonction du risque et inclure des plans de maintenance et d'inspection des dispositifs critiques pour l'efficacité du scellage des unités. Tout problème identifié qui peut indiquer un potentiel problème de qualité du produit doit être enregistré et investigué.

SOUFFLAGE/REPARTITION/SCELLAGE OU BLOW/FILL/SEAL (BFS)

8.105 L'équipement BFS utilisé pour la fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans un environnement de classe D au moins. Les conditions au point de remplissage doivent être conformes aux exigences environnementales des paragraphes 8.3 et 8.4.

8.106 Equipements BFS utilisé dans un procédé aseptique :

i. Pour les équipements de type alternatif, la paraison est ouverte sur l'environnement et, par conséquent, les zones où ont lieu l'extrusion de la paraison, le formage et le scellage doivent répondre aux conditions de classe A au niveau des zones critiques. L'environnement de répartition doit être conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en termes de limites microbiologiques et particulaires à la fois au repos et en activité.

ii. Pour les équipements de type rotatif, une fois formée, la paraison est généralement isolée par rapport à l'environnement. L'environnement du remplissage dans la paraison doit être conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en termes de limites microbiologiques et particulaires à la fois au repos et en activité.

iii. L'équipement doit être installé dans un environnement de classe C au moins, à condition que les tenues requises pour la classe A/B soient utilisés. La surveillance microbiologique des opérateurs portant des tenues de classe A/B dans une zone de classe C doit être effectuée conformément aux principes de gestion de risques, et les limites et fréquences de surveillance appliquées doivent prendre en compte les activités réalisées par ces opérateurs.

8.107 En raison de la production de particules issues de l'extrusion et de la découpe de polymère pendant les opérations ainsi que de la taille restreinte des zones critiques de répartition des équipements BFS, on ne s'attend pas à ce qu'une surveillance particulaire en activité des équipements BFS soit effectuée. Toutefois, des données doivent être disponibles pour démontrer que la conception de l'équipement garantit que les zones critiques de l'environnement de répartition répondent aux conditions de classe A en activité.

8.108 La surveillance microbiologique des procédés BFS doit être fondée sur la gestion des risques et conçue conformément à la section 9 de la présente annexe. Une surveillance microbiologique en activité doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques, y compris pendant le montage des équipements. Pour les équipements BFS de type rotatif, il est reconnu que la surveillance de la zone critique de répartition peut ne pas être possible.

8.109 Le programme de contrôle et de surveillance de l'environnement doit tenir compte des parties mobiles et des flux d'air complexes générés par le procédé BFS conjugué à l'effet des hautes températures générées par ce même procédé (par exemple en utilisant des études de visualisation de l'écoulement de l'air et/ou d'autres études équivalentes). Les programmes de surveillance de l'environnement doivent également tenir compte de facteurs tels que la configuration des filtres à air, l'intégrité des filtres à air, l'intégrité des systèmes de refroidissement (voir paragraphe 6.21), la conception et la qualification des équipements.

8.110 L'air ou les autres gaz qui entrent en contact avec les surfaces critiques du récipientpendant l'extrusion, la formation ou le scellage du récipient moulé doivent faire l'objet d'une filtration appropriée. La qualité du gaz utilisé et l'efficacité des systèmes de filtration des gaz doivent être vérifiées périodiquement conformément aux paragraphes 6.18 et 6.19.

8.111 La contamination particulaire et microbiologique des granulés de polymère doit être évitée par une conception, une maitrise et une maintenance appropriées des systèmes de stockage, d'échantillonnage et de distribution de ceux-ci.

8.112 L'aptitude du système d'extrusion à fournir une assurance de stérilité appropriée pour le récipient moulé doit être maitrisée et validée. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines/pyrogènes du polymère brut doivent être définis et contrôlés dans le SQP et pris en considération dans la CCS.

8.113 Les interventions nécessitant l'arrêt de la répartition et/ou de l'extrusion, du moulage et du scellage et, si nécessaire une re-stérilisation de la machine doivent être clairement définies et décrites dans la procédure de répartition, et incluses dans la simulation de procédé aseptique (APS) le cas échéant (voir paragraphes 9.34, 9.35 et 9.36).

8.114 Les contrôles identifiés lors de la qualification du BFS doivent être conformes à la CCS du site. Les aspects à prendre en considération comprennent, sans toutefois s'y limiter :

i. La détermination des limites de la zone critique.

ii. Le contrôle et la surveillance de l'environnement, à la fois de la machine et du local dans lequel elle est installée.

iii. Les exigences en termes d'habillage.

iv. Les tests d'intégrité des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration (le cas échéant).

v. La durée du lot ou de la campagne de répartition.

vi. Le contrôle du granulé de polymère, y compris les systèmes de distribution et les températures critiques d'extrusion.

vii. Le nettoyage en place et la stérilisation en place de l'équipement si nécessaire.

viii. Le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).

8.115 Les paramètres critiques du procédé BFS doivent être déterminés pendant la qualification de l'équipement et inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

i. Le nettoyage et/la stérilisation en place des canalisations de produit et des aiguilles de répartition (mandrins).

ii. Le réglage, la maintenance et la surveillance des paramètres d'extrusion, incluant les réglages de la température, de la vitesse et de la tête d'extrusion régissant l'épaisseur de la paraison.

iii. Le réglage, la maintenance et la surveillance des températures des moules, incluant la vitesse de refroidissement si cela est nécessaire pour la stabilité du produit.

iv. La préparation et la stérilisation des composants auxiliaires ajoutés à l'unité moulée, par exemple les capuchons de récipient.

v. Le contrôle de l'environnement, le nettoyage, la stérilisation et la surveillance des zones critiques d'extrusion, de transfert et de répartition, selon le cas.

vi. Les contrôles spécifiques, par lot, de l'épaisseur de la paraison aux points critiques du récipient.

vii. Les réglages des volumes, de la vitesse et de l'uniformité du remplissage.

viii. Les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), embossage ou débossage afin de s'assurer que l'intégrité et la qualité de l'unité ne sont pas compromises.

ix. Les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité à 100 % de tous les contenants remplis (voir paragraphe 8.22).

x. Les réglages pour les couteaux ou les poinçons utilisés pour éliminer les déchets plastiques entourant les unités remplies (retrait flash).

8.116 Des procédures appropriées pour la vérification, la surveillance et l'enregistrement des paramètres critiques du procédé BFS et du fonctionnement de l'équipement doivent être utilisées pendant la production.

8.117 Les procédures opérationnelles doivent décrire les méthodologies de détection et de correction des problèmes de soufflage, de formage et de scellage. Les unités rejetées ou les problèmes d'étanchéité doivent être enregistrés et investigués.

8.118 Lorsque le procédé BFS comprend l'ajout de composants aux récipients moulés (par exemple, l'ajout de capuchons aux bouteilles de grand volume pour usage parentéral), ces composants doivent être décontaminés de manière appropriée et ajoutés au moyen d'un procédé maitrisé en zone classée.

i. Pour les procédés aseptiques, l'ajout de composants doit être effectué dans des conditions de classe A, afin d'assurer la stérilité des surfaces critiques, en utilisant des composants pré-stérilisés.

ii. Pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la validation des procédés de stérilisation terminale doit garantir la stérilisation de toutes les zones critiques sur le circuit du produit entre le composant et le récipient moulé, y compris les zones qui ne sont pas mouillées pendant la stérilisation.

iii. Des procédures de contrôle doivent être établies et validées afin d'assurer l'efficacité du scellage des composants et des récipients moulés.

8.119 Des procédures de maintenance appropriées doivent être établies en fonction des risques et inclure des plans de maintenance et d'inspection des éléments critiques pour le scellage, l'intégrité et la stérilité de l'unité.

8.120 Les moules utilisés pour former les récipients sont considérés comme des équipements critiques et tout changement ou modification des moules doit entraîner une évaluation de l'intégrité des récipients de produits finis et, lorsque l'évaluation l'indique, faire l'objet d'une validation. Tout problème identifié qui peut indiquer un impact potentiel sur la qualité du produit doit être enregistré et investigué.

LYOPHILISATION

8.121 La lyophilisation est une étape critique du procédé et toutes les activités susceptibles d'affecter la stérilité du produit ou du matériel doivent être considérées comme des extensions du traitement aseptique du produit stérilisé. L'équipement de lyophilisation et les procédés associés doivent être conçus de manière à assurer le maintien de la stérilité du produit ou du matériel pendant la lyophilisation en empêchant la contamination microbiologique et particulaire entre la répartition du produit pour la lyophilisation et l'achèvement du processus de lyophilisation. Toutes les mesures de maitrise en place doivent être déterminées par la CCS du site.

8.122 La stérilisation du lyophilisateur et du matériel associé (par exemple les plateaux, les cadres de support des flacons) doit être validée et la durée maximale entre le cycle de stérilisation et l'utilisation doit être vérifiée de manière appropriée pendant l'APS (voir paragraphe 9.33). Le lyophilisateur doit être stérilisé régulièrement, en fonction de la conception du système. Une nouvelle stérilisation doit être effectuée après une maintenance ou un nettoyage. Les lyophilisateurs stérilisés et le matériel associé doivent être protégés de toute contamination après stérilisation.

8.123 Les lyophilisateurs et les zones de transfert associés de chargement/déchargement des produits doivent être conçus de manière à réduire autant que possible l'intervention de l'opérateur. La fréquence de la stérilisation des lyophilisateurs doit être déterminée en fonction de la conception et des risques liés à la contamination du système pendant son utilisation. Les lyophilisateurs qui sont chargés ou déchargés manuellement sans séparation par une technologie barrière doivent être stérilisés avant chaque chargement. Pour les lyophilisateurs chargés et déchargés par des systèmes automatisés ou protégés par des technologies barrières fermées, la fréquence de stérilisation doit être justifiée et documentée dans le cadre de la CCS.

8.124 L'intégrité du lyophilisateur doit être maintenue après la stérilisation et pendant la lyophilisation. Le filtre utilisé pour maintenir l'intégrité du lyophilisateur doit être stérilisé avant chaque utilisation du système et les résultats du test d'intégrité doivent faire partie de la certification/libération du lot. La fréquence des tests d'intégrité ou de fuite de la chambre doit être documentée et la fuite d'air maximale autorisée dans le lyophilisateur doit être spécifiée et vérifiée au début de chaque cycle.

8.125 Les plateaux de lyophilisation doivent être vérifiés régulièrement pour s'assurer qu'ils ne sont pas déformés ou endommagés.

8.126 Les points à prendre en considération pour la conception du chargement (et du déchargement, lorsque le produit lyophilisé n'est pas scellé et est encore exposé), comprennent, sans toutefois s'y limiter :

i. Le schéma de chargement dans le lyophilisateur qui doit être spécifié et documenté.

ii. Le transfert des récipients partiellement fermés vers le lyophilisateur qui doit être effectué à tout moment dans des conditions de classe A et traité de façon à réduire l'intervention directe de l'opérateur. Des technologies telles que des systèmes de convoyeur ou des systèmes de transfert mobiles (par exemple des chariots de transfert à air filtré ou des postes de travail mobiles à flux d'air unidirectionnel) doivent être utilisées pour assurer le maintien des conditions de transfert des récipients partiellement fermés. Alternativement, lorsqu'ils ont fait l'objet de validation, des plateaux fermés en classe A et non ré-ouverts dans la classe B peuvent être utilisés pour protéger les flacons partiellement bouchés (par exemple, des boîtes fermées de manière appropriée).

iii. Les flux d'air ne doivent pas être affectés négativement par les dispositifs de transport et de ventilation de la zone de chargement.

iv. Les récipients non scellés (tels que les flacons partiellement bouchés) doivent être maintenus dans des conditions de classe A et doivent normalement être séparés des opérateurs par une technologie barrière ou par toute autre mesure appropriée.

v. Lorsque l'insertion des bouchons n'est pas achevée avant l'ouverture de la chambre du lyophilisateur, le produit déchargé du lyophilisateur doit rester dans des conditions de classe A pendant toute manipulation ultérieure.

vi. Le matériel utilisé lors du chargement et du déchargement du lyophilisateur (par exemple plateaux, saches, dispositifs de placement ou pinces) doivent être stériles.

SYSTÈMES CLOS

8.127 L'utilisation de systèmes clos peut réduire le risque de contamination microbiologique, particulaire ou chimique provenant de l'environnement adjacent. Les systèmes clos doivent toujours être conçus afin de réduire le besoin de manipulations manuelles et les risques associés.

8.128 Il est essentiel d'assurer la stérilité de toutes les surfaces du système clos, en contact avec le produit, utilisé dans le procédé aseptique. La conception et la sélection de tout système clos utilisé pour un procédé aseptique doit assurer le maintien de la stérilité. La connexion de matériels stériles (par exemples tubes/tuyaux) à la ligne de répartition stérilisée après le filtre stérilisant doit être conçue pour être raccordée de manière aseptique (par exemple à l'aide de dispositifs de connexion stérile intrinsèque).

8.129 Des mesures appropriées doivent être mises en place pour assurer l'intégrité des composants utilisés dans les connexions aseptiques. Les dispositions pour y parvenir doivent être déterminées et enregistrées dans la CCS. Des tests appropriés d'intégrité du système doivent être envisagés lorsqu'il existe un risque de compromettre la stérilité du produit. L'évaluation des fournisseurs doit inclure la collecte de données relatives aux modes de défaillance potentiels susceptibles d'entraîner une perte de stérilité du système.

8.130 L'environnement dans lequel les systèmes clos sont installés doit être basé sur leur conception et les procédés entrepris. Pour le procédé aseptique et lorsqu'il y a des risques que l'intégrité du système soit compromise, le système doit être installé en classe A. Si l'on peut démontrer que le système reste intègre à chaque utilisation (par exemple, par le biais de tests de pression et/ou de surveillance), une zone de classe inférieure peut alors être utilisée. Tout transfert entre les zones classées doit faire l'objet d'une évaluation approfondie (voir paragraphe 4.10). Si le système clos est ouvert (par exemple pour l'entretien d'une ligne de fabrication de vrac), cela doit être effectué dans une zone classée appropriée au produit (par exemple, la classe C pour les procédés de stérilisation terminale ou la classe A pour le procédé aseptique) ou faire l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection ultérieurs (et d'une stérilisation dans le cas de procédés aseptiques).

SYSTEMES A USAGE UNIQUE (SUS)

8.131 Les SUS sont des technologies utilisées dans la fabrication de produits stériles qui sont utilisés comme alternative aux équipements réutilisables. Les SUS peuvent être des composants individuels ou constitués de plusieurs composants tels que des poches, des filtres, des tubulures, des connecteurs, des vannes, des bouteilles de stockage et des capteurs. Les systèmes à usage unique doivent être conçus de façon à réduire les besoins de manipulation et la complexité des interventions manuelles.

8.132 Certains risques spécifiques sont associés aux SUS et doivent être évalués dans le cadre de la CCS. Ces risques comprennent, sans toutefois s'y limiter:

i. Les interactions entre le produit et la surface en contact avec celui-ci (telles que l'adsorption, les relargables ou extractibles).

ii. La nature fragile du système par rapport aux systèmes fixes réutilisables.

iii. L'augmentation du nombre et de la complexité des opérations manuelles (y compris l'inspection et la manipulation du système) et des connexions effectuées.

iv. La complexité de l'assemblage.

v. La réalisation des tests d'intégrité avant et après utilisation pour les filtres stérilisants (voir point 8.87).

vi. Le risque de trous et de fuites.

vii. Le risque de compromettre le système au moment de l'ouverture de l'emballage extérieur.

viii. Le risque de contamination par des particules.

8.133 Les procédés de stérilisation des SUS doivent être validés et démontrer l'absence d'impact négatif sur les performances du système.

8.134 L'évaluation des fournisseurs des SUS, incluant la stérilisation, est critique pour la sélection et l'utilisation de ces systèmes. Pour les SUS stériles, la vérification de l'assurance de stérilité doit être effectuée dans le cadre de la qualification du fournisseur et les preuves de la stérilisation de chaque unité doivent être vérifiées à réception.

8.135 L'adsorption et la réaction du produit avec toutes les surfaces de contact du SUS doivent être évaluées dans les conditions du procédé.

8.136 Les profils des extractibles et des relargables des SUS et tout impact sur la qualité du produit, en particulier lorsque le système est fabriqué à partir de matériaux à base de polymères, doivent être évalués. Chaque composant doit faire l'objet d'une étude afin d'évaluer l'applicabilité du profil des extractibles. Pour les composants considérés comme présentant un risque élevé de relargage, y compris ceux qui peuvent absorber des matières durant le procédé ou ceux dont le temps de contact avec les matières est prolongé, une évaluation des études de profil des relargables, incluant les études de sécurité doit être considérée. Si l'on applique des simulations de procédé, celles-ci doivent refléter avec précision les dits procédés et être basées sur un rationnel scientifique.

8.137 Les SUS doivent être conçus pour conserver leur intégrité tout au long du procédé dans les conditions opérationnelles prévues. Une attention particulière doit être accordée à l'intégrité structurelle des composants à usage unique lorsque ceux-ci peuvent être exposés à des conditions extrêmes (par exemple, des processus de congélation et de décongélation) pendant le procédé de routine ou le transport. Cela doit inclure la vérification que les dispositifs de connexion stérile intrinsèque (à la fois scellés thermiquement et mécaniquement) restent intègres dans ces conditions.

8.138 Il convient d'établir et de mettre en œuvre des critères d'acceptation pour les SUS correspondant aux risques ou à la criticité des produits et des procédés. A réception, chaque pièce doit être vérifiée pour s'assurer qu'elle a été fabriquée, transportée et livrée conformément aux spécifications approuvées. Une inspection visuelle de l'emballage extérieur (par exemple, l'aspect du carton extérieur, des saches de produit), de l'impression des étiquettes et l'examen des documents joints (par exemple, certificat de conformité et preuve de stérilisation) doivent être réalisés et enregistrés avant utilisation.

8.139 Les opérations critiques de manipulation manuelle des SUS telles que l'assemblage et les connexions doivent être soumises à des contrôles appropriés et vérifiées pendant les APS.

9. SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DES PROCESSUS

GENERAL

9.1 Le programme de surveillance de l'environnement et des procédés du site fait partie de la CCS et sert à surveiller les moyens mis en place pour réduire le risque de contamination microbienne et particulaire. Il convient de noter que la fiabilité de chacun des éléments du système de surveillance (particules viables, particules totales et APS) pris de façon individuelle est limitée et ne doit pas être considérée comme un indicateur d'asepsie. Lorsqu'ils sont considérés ensemble, les résultats aident à confirmer la fiabilité de la conception, de la validation et du fonctionnement du système qu'ils surveillent.

9.2 Ce programme comprend généralement les éléments suivants :

i. Surveillance de l'environnement — particules totales.

ii. Surveillance de l'environnement et du personnel — particules viables.

iii. Température, humidité relative et autres caractéristiques spécifiques.

iv. APS (procédé aseptique uniquement).

9.3 Les informations provenant de ces systèmes de surveillance doivent être utilisées lors de la certification / libération de lots, lors de l'évaluation périodique des procédés ou lors des investigations. Cela s'applique à la fois à la stérilisation terminale et aux procédés aseptiques, mais l'évaluation de la criticité peut varier selon le produit et le type de procédé.

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DES PROCEDES

9.4 Un programme de surveillance de l'environnement doit être établi et documenté. Le programme de surveillance de l'environnement a pour objectif de :

i. Fournir l'assurance que les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre continuent de fournir un environnement de propreté appropriée, conformément aux exigences de conception et à la réglementation.

ii. Détecter efficacement les dépassements des limites environnementales déclenchant une investigation et évaluer les risques pour la qualité du produit.

Des évaluations des risques doivent être réalisées afin d'établir le programme complet de la surveillance de l'environnement, c'est-à-dire les points de prélèvements, la fréquence de la surveillance, les méthodes de surveillance et les conditions d'incubation (par exemple, temps, températures, conditions aérobies et/ou anaérobies).

Ces évaluations des risques doivent être réalisées sur la base d'une connaissance approfondie: du produit fini, du procédé, des installations, de l'équipement, de la criticité d'étapes spécifiques du processus, des opérations impactées, des données de surveillance obtenues lors de la qualification, des données de surveillance de routine et de la connaissance de la flore microbienne endogène de l'environnement.
L'analyse des risques doit inclure la détermination des emplacements critiques de surveillance, les endroits où la présence de microorganismes au cours du procédé (par

exemple, la classe A, les zones de procédé aseptique et les zones de classe B qui sont directement à l'interface de la zone de classe A) peut avoir une incidence sur la qualité du produit. Il convient également d'inclure d'autres informations telles que les visualisations des écoulements de l'air.

Ces analyses des risques doivent être revues régulièrement afin de confirmer l'efficacité du programme de surveillance environnementale du site. Le programme de surveillance doit être examiné dans le contexte général des analyses de tendance et de la CCS du site.

9.5 La surveillance de routine des salles propres, des équipements ventilés par de l'air propre et du personnel doit être effectuée en activité à toutes les étapes critiques du procédé, y compris durant les activités de montage.

9.6 D'autres paramètres, tels que la température et l'humidité relative, doivent être contrôlés dans les plages qui correspondent aux exigences relatives au produit, au procédé et au personnel et qui participent au maintien des niveaux de propreté (par exemple, classe A ou B).

9.7 La surveillance de la classe A doit démontrer le maintien des conditions du procédé aseptique pendant les opérations critiques. Cette surveillance doit être effectuée aux emplacements présentant le risque le plus élevé de contamination des surfaces stériles de l'équipement, des contenants, des bouchons et du produit. La sélection des emplacements de surveillance ainsi que l'orientation et le positionnement des dispositifs d'échantillonnage doivent être justifiés et appropriés pour obtenir des données fiables sur les zones critiques.

9.8 Les méthodes de prélèvement ne doivent pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

9.9 Des niveaux d'alerte et des limites d'action appropriés doivent être définis dans le cadre de la surveillance des résultats des particules viables ou totales. Les limites maximales d'action pour les particules totales sont décrites dans le tableau 5 et les limites maximales d'action pour les particules viables sont décrites dans le tableau 6. Toutefois, des limites d'action plus strictes peuvent être appliquées en fonction de la tendance des données, de la nature du processus ou selon ce qui est déterminé dans la CCS. Les niveaux d'alerte pour les particules viables ou totales doivent être établis sur la base des résultats des essais de qualification des salles propres et périodiquement examinés au regard des études de tendance.

9.10 Les niveaux d'alerte pour les différentes classes du site (A (particules totales uniquement), B, C et D) doivent être définis de telle sorte que des tendances inhabituelles (par exemple, nombre d'événements ou événements isolés indiquant une dégradation de la maitrise de l'environnement) soient détectées et prises en compte.

9.11 Les procédures de surveillance doivent définir la méthodologie pour réaliser une tendance. Les tendances doivent refléter, sans toutefois s'y limiter :

i. L'augmentation du nombre de dépassements des limites d'action ou des niveaux d'alerte.

ii. Les dépassements consécutifs de niveaux d'alerte.

iii. Les dépassements réguliers mais isolés des limites d'action qui peuvent avoir une cause commune, (par exemple, dépassements individuels qui suivent toujours la maintenance préventive planifiée).

iv. Les changements du type de la flore microbienne, du nombre et de la prédominance d'organismes spécifiques. Une attention particulière doit être portée aux organismes retrouvés qui peuvent indiquer une perte de maitrise, une détérioration de la propreté ou aux organismes qui peuvent être difficiles à maitriser, tels que les microorganismes ou les moisissures sporulants.

9.12 La surveillance en opération des salles propres de classe C et D doit être effectuée sur la base des données recueillies au cours de la qualification et en routine afin de permettre une analyse efficace des tendances. Les niveaux d'alerte et les limites d'action dépendront de la nature des opérations effectuées. Les limites d'action peuvent être plus strictes que celles énumérées dans les tableaux 5 et 6.

9.13 Si les limites d'action sont dépassées, des procédures opérationnelles doivent prévoir une investigation sur les causes racines, une évaluation de l'impact potentiel sur les produits (y compris les lots produits entre l'occurrence et sa notification) et l'exigence d'actions correctives et préventives. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, les procédures opérationnelles doivent prévoir une évaluation et un suivi, qui doit inclure une possible investigation et/ou des mesures correctives pour éviter toute nouvelle dégradation de l'environnement.

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT — PARTICULES TOTALES

9.14 Un programme de surveillance des particules totales doit être établi afin d'obtenir des données permettant d'évaluer les risques potentiels de contamination et d'assurer le maintien de l'environnement dans un état qualifié pour les opérations stériles.

9.15 Les limites pour la surveillance environnementale de la concentration de particules en suspension dans l'air pour chaque zone classée sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5 : **Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance.**

classe	*Limites maximales pour les particules totales ≥ 0,5 µm/m³*		*Limites maximales pour les particules totales ≥ 5 µm/m³*	
	au repos	*en activité*	*au repos*	*en activité*
A	***3 520***	***3 520***	***29***	***29***
B	***3 520***	***352 000***	***29***	***2 930***
C	***352 000***	***3 520 000***	***2 930***	***29 300***
D	***3 520 000***	***Non définie [a]***	***29 300***	***Non définie [a]***

[a] Pour la classe D, les limites en activité ne sont pas définies. Le fabricant doit établir des limites en activité sur la base d'une évaluation des risques et des données de routine, le cas échéant.

Note 1 : Les limites maximales de particules indiquées dans le tableau pour l'état «au repos» doivent être atteintes après une courte période de récupération définie pendant la qualification (valeur guide inférieure à 20 minutes) après l'achèvement des opérations et sans la présence du personnel (voir paragraphe 4.29).

Note 2 : Le comptage occasionnel de macroparticules, en particulier ≥ 5 µm, dans la classe A peut être considéré comme un comptage erroné en raison du bruit de fond électronique, des interférences lumineuses, de la perte de coïncidence, etc. Toutefois, le comptage consécutif ou régulier de faibles niveaux de macroparticules peut être révélateur d'une possible contamination et doit être investigué. De tels événements peuvent indiquer une défaillance précoce du système de traitement d'air de la salle, une défaillance de l'équipement, ou peuvent être indicateurs de mauvaises pratiques pendant le montage de l'équipement et le fonctionnement de routine.

9.16 Pour la classe A, la surveillance des particules doit être effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris le montage de l'équipement.

9.17 La zone de classe A doit être surveillée en continu (pour les particules ≥ 0,5 µm et ≥ 5 µm) avec un débit d'échantillonnage approprié (au moins 28 litres (1 pi³) par minute) de manière à capturer toutes les interventions, les événements transitoires et toute détérioration du système. Le système doit fréquemment établir une corrélation entre chaque résultat de l'échantillon individuel et les niveaux d'alerte ou les limites d'action à une fréquence telle que tout dépassement potentiel peut être identifié et traité dans les meilleurs délais. Des alarmes doivent être déclenchées si les niveaux d'alerte sont dépassés. Les procédures doivent définir les mesures à prendre en réponse aux alarmes, y compris la considération d'une surveillance microbienne supplémentaire.

9.18 Il est recommandé d'utiliser un système similaire pour la zone de classe B, bien que la fréquence d'échantillonnage puisse être réduite. La zone de classe B doit être surveillée à une telle fréquence et avec une taille d'échantillon telle que le programme puisse capter toute augmentation des niveaux de contamination et de détérioration du système. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, des alarmes doivent être déclenchées.

9.19 La sélection du système de surveillance doit tenir compte de tout risque présenté par les matières utilisées pendant les opérations de fabrication (par exemple, ceux impliquant des organismes vivants, des produits en poudre ou des produits radiopharmaceutiques) susceptibles d'entraîner des risques biologiques, chimiques ou radiologiques.

9.20 Dans le cas où des contaminants sont présents en raison du procédé et pourraient potentiellement endommager le compteur de particules ou présenter un danger (par exemple, des organismes vivants, des produits en poudre ou des produits radioactifs), la fréquence et la stratégie employées doivent être de nature à garantir la classification environnementale avant et après l'exposition au risque. Une augmentation de la surveillance des particules viables doit être envisagée afin d'assurer un suivi complet du procédé. En outre, la surveillance doit être effectuée lors d'opérations de simulation. Ces opérations doivent être effectuées à intervalles appropriés. L'approche doit être définie dans la CCS.

9.21 La taille des échantillons de surveillance prélevés à l'aide de systèmes automatisés est en fonction généralement du débit d'échantillonnage du système utilisé. Il n'est pas nécessaire que le volume de l'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre. Les volumes d'échantillons doivent être justifiés.

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DU PERSONNEL — PARTICULES VIABLES

9.22 Lorsque des opérations aseptiques sont effectuées, la surveillance microbienne doit être régulière à l'aide d'une combinaison de méthodes telles que des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air, des prélèvements de gants, de l'habillage et des surfaces (par exemple, écouvillonnages et géloses de contact). La méthode d'échantillonnage utilisée doit être justifiée dans la CCS et démontrer l'absence d'incidence préjudiciable sur les flux d'air des classes A et B. Les surfaces des salles propres et des équipements doivent être prélevées à la fin d'une opération.

9.23 Une surveillance des particules viables doit également être effectuée dans les salles propres lorsqu'il n'y a pas d'opérations de fabrication (par exemple, après désinfection, avant le début de la fabrication, à la fin du lot et après une période d'arrêt), et dans les locaux associés qui n'ont pas été utilisés, afin de détecter les incidents potentiels de contamination susceptibles d'affecter la maitrise des salles propres. En cas d'incident, des points de prélèvements supplémentaires peuvent être utilisés pour vérifier l'efficacité d'une mesure corrective (par exemple, nettoyage et désinfection).

9.24 La surveillance des particules viables en classe A (par exemple, les prélèvements d'air ou les boîtes de Pétri) doit être effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris l'assemblage d'équipements (montage aseptique). Une approche similaire doit être envisagée pour les salles propres de classe B en fonction du risque d'impact sur le procédé aseptique. La surveillance doit être effectuée de telle façon que toutes les interventions, les événements transitoires et toute dégradation du système soient détectés et que tout risque causé par les opérations de surveillance soit évité.

9.25 Une analyse des risques doit déterminer les emplacements, le type et la fréquence de la surveillance du personnel en fonction des activités menées et de la proximité des zones critiques La surveillance doit inclure le prélèvement du personnel à intervalles réguliers au cours du procédé. Le prélèvement du personnel doit être effectué de manière à ne pas compromettre le procédé. Une attention particulière doit être accordée à la surveillance du personnel après avoir participé à des interventions critiques (au minimum les gants, mais elle peut inclure également une surveillance de certains zones de la tenue d'habillage en fonction du procédé mis en œuvre) et à chaque sortie des salles propres de classe B (gants et tenue). Lorsque la surveillance des gants est effectuée après des interventions critiques, les gants testés doivent être remplacés avant la poursuite de l'activité. Lorsqu'une surveillance des tenues est nécessaire après des interventions critiques, la tenue doit être remplacée avant toute autre activité dans les salles propres.

9.26 Il convient d'effectuer une surveillance microbienne du personnel dans les zones de classe A et B. Lorsque les opérations sont de nature manuelle (par exemple, préparation ou répartition aseptique), l'augmentation du risque doit conduire à mettre davantage l'accent sur la surveillance microbienne des tenues et être justifiée dans la CCS.

9.27 Lorsque la surveillance est régulièrement assurée par le personnel de production, celle-ci doit faire l'objet d'un contrôle régulier de la part du service qualité (voir également le paragraphe 8.19).

9.28 L'adoption de systèmes de surveillance alternatifs tels que des méthodes rapides doit être considérée par les fabricants afin d'accélérer la détection des incidents de contamination microbiologique et de réduire le risque pour le produit. Ces méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées peuvent être adoptées une fois que la validation a démontré leur équivalence ou leur supériorité par rapport aux méthodes établies.

9.29 Les méthodes et le matériel d'échantillonnage utilisés doivent être totalement maitrisés et des procédures doivent être en place pour assurer le bon fonctionnement et l'interprétation des résultats obtenus. Des données démontrant l'efficacité du recouvrement des méthodes d'échantillonnage choisies doivent être disponibles.

9.30 Les limites d'action pour la contamination par des particules viables sont indiquées dans le tableau 6

Tableau 6 : **Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables**

Classe	*Échantillon d'air UFC/m³*	*Boîtes de Pétri (diam. 90 mm) UFC/4 heures*[a]	*Géloses de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque*[b]	*Empreintes de gants, Y compris 5 doigts sur chaque main UFC/gant*
A	***Absence de croissance***[c]			
B	***10***	***5***	***5***	***5***
C	***100***	***50***	***25***	***—***
D	***200***	***100***	***50***	***—***

(a) - Les boîtes de Pétri doivent être exposées dans les zones de classe A et B pendant toute la durée des opérations (y compris le montage de l'équipement) et remplacées, tel que requis, après un maximum de 4 heures (le temps d'exposition doit être basé sur une validation incluant des études de recouvrement et ne doit pas avoir d'effet négatif sur la performance du milieu utilisé).

- Pour les zones de classe C et D, le temps d'exposition (avec un maximum de 4 heures) et sa fréquence doivent être basés sur la gestion des risques.

- Les boîtes de Pétri individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

(b) Les limites maximales pour les géloses de contact s'appliquent aux surfaces de l'équipement, au local et à la tenue dans les zones de classe A et B. La surveillance en routine des tenues n'est normalement pas requise pour les classes C et D. Celle-ci doit être considérée en fonction de leur utilisation.

(c) Il convient de noter que pour la classe A, toute croissance doit donner lieu à une investigation.

Note 1 : Il convient de noter que les types de méthodes de surveillance énumérés dans le tableau ci-dessus sont des exemples et que d'autres méthodes peuvent être utilisées à condition qu'elles répondent à l'objectif de fournir les informations sur l'ensemble du processus critique où le produit peut être contaminé (par exemple, configuration de la ligne aseptique, procédé aseptique, répartition et chargement du lyophilisateur).

Note 2 : Des limites exprimées en UFC sont appliquées tout au long du document. Si des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées qui expriment des résultats différemment, le fabricant doit justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les corréler avec les unités UFC.

9.31 Les microorganismes détectés dans les zones de classe A et B doivent être identifiés au niveau de l'espèce. L'impact potentiel de ces microorganismes sur la qualité des produits (pour chaque lot concerné) et sur l'état de maitrise général doit être évalué. Il convient également de considérer l'identification des microorganismes détectés dans les zones de classe C et D (par exemple lorsque les limites d'action ou les niveaux d'alerte sont dépassés) ou après l'isolement d'organismes qui peuvent indiquer une perte de maitrise, une dégradation de la propreté ou qui peuvent être difficiles à maitriser, comme les microorganismes et les moisissures sporulants. Cette identification doit être réalisée à une fréquence suffisante pour maintenir une vue globale de la flore endogène de ces zones.

SIMULATION DE PROCEDE ASEPTIQUE (APS) (EGALEMENT CONNU SOUS LE NOM DE REPARTITION DE MILIEU DE CULTURE)

9.32 La vérification périodique de l'efficacité des dispositions en place pour la maitrise des procédés aseptiques doit comprendre une simulation de procédé aseptique utilisant un milieu nutritif stérile et/ou un substitut à la place du produit. L'APS ne doit pas être considérée comme le principal moyen de valider le procédé aseptique dans toutes ses composantes. L'efficacité du procédé aseptique doit être déterminée par la conception du procédé, le respect du système qualité pharmaceutique, la maitrise du procédé, la formation et l'évaluation des données de surveillance. Le choix d'un milieu nutritif approprié et/ou d'un substitut doit être réalisé en se basant sur la capacité du milieu et/ou du substitut à imiter les caractéristiques physiques du produit considérés comme présentant un risque pour la stérilité du produit au cours du procédé aseptique. Lorsque des étapes du procédé peuvent avoir une incidence indirecte sur la viabilité de toute contamination microbienne introduite (par exemple les formulations aseptiques telles que les semi-solides, les poudres, les matières solides, les microsphères, les liposomes ou autres où le produit est refroidi, chauffé ou lyophilisé), des processus alternatifs aussi représentatifs que possibles des opérations doivent être mis au point. Lorsque des produits de substitution, tels que des tampons, sont utilisés dans certaines parties de l'APS, le produit de substitution ne doit pas inhiber la croissance d'une potentielle contamination.

9.33 L'APS doit imiter aussi étroitement que possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclure toutes les étapes critiques de fabrication, en particulier:

i. L'APS doit évaluer toutes les opérations aseptiques effectuées après les cycles de stérilisation et de décontamination des équipements utilisés dans le procédé jusqu'au stade où le contenant est scellé.

ii. Pour les formulations non filtrables, toute étape aseptique supplémentaire doit être évaluée.

iii. Lorsque la fabrication aseptique est effectuée sous atmosphère inerte, le gaz inerte doit être substitué par de l'air dans la simulation de procédé, à moins qu'une simulation anaérobie ne soit visée.

iv. Les procédés nécessitant l'ajout de poudres stériles doivent utiliser un produit de substitution acceptable dans les mêmes contenants que ceux utilisés pour le procédé faisant l'objet de l'évaluation.

v. Les simulations réalisées séparément, d'opérations individuelles distinctes (par exemple, les procédés impliquant séchage, mélange, mouture, subdivision d'une poudre stérile) doivent être évitées. Toute mise en œuvre de simulations individuelles doit être étayée par une justification documentée et garantir que la somme totale des simulations individuelles permet de couvrir intégralement l'ensemble des procédés.

vi. La procédure de simulation de procédé pour les produits lyophilisés doit représenter l'ensemble des étapes du procédé aseptique, incluant la répartition, le transfert, le chargement, une durée représentative du séjour dans la chambre du lyophilisateur, le déchargement et le scellage dans des conditions spécifiées, documentées et justifiées comme représentant les paramètres opérationnels les plus défavorables.

vii. La simulation du procédé de lyophilisation doit imiter tous les aspects du processus, à l'exception de ceux qui peuvent affecter la viabilité ou le recouvrement des contaminants. Par exemple, l'ébullition ou la congélation effective de la solution doit être évitée. Les facteurs à prendre en compte pour déterminer la conception de l'APS comprennent, lorsque cela est applicable :

- L'utilisation de l'air pour casser le vide au lieu de l'azote ou autres gaz.
- L'intervalle maximal entre la stérilisation du lyophilisateur et son utilisation.
- L'intervalle maximal entre la filtration et la lyophilisation.
- Les aspects quantitatifs les plus défavorables du processus, par exemple en chargeant le plus grand nombre de plateaux, en reproduisant la plus longue durée de chargement où la chambre est ouverte sur l'environnement.

9.34 L'APS doit prendre en compte diverses manipulations et interventions aseptiques pouvant survenir au cours de la production normale ainsi que les situations les plus défavorables, et tenir compte des éléments suivants :

i. Les interventions inhérentes et correctives, représentatives du procédé de routine doivent être effectuées d'une manière et à une fréquence similaires à celles du procédé aseptique de routine.

ii. L'inclusion et la fréquence des interventions dans l'APS doivent être fondées sur les risques identifiés pour la stérilité du produit.

9.35 L'APS ne doit pas être utilisée pour justifier des pratiques qui présentent des risques de contamination non nécessaires.

9.36 Lors de l'élaboration du plan d'APS, les éléments ci-après doivent être considérés :

i. L'identification des conditions les plus défavorables couvrant des variables pertinentes, telles que la taille du contenant et la vitesse de la ligne, et leur impact sur le procédé. Les variables sélectionnées doivent être justifiées.

ii. La détermination des combinaisons contenant/fermeture représentatives à utiliser pour la validation. L'approche par la méthode des extrêmes ou matricielle peut être envisagée pour la validation d'une même combinaison contenant/fermeture pour différents produits lorsque l'équivalence de procédé est scientifiquement justifiée.

iii. La durée maximale autorisée d'exposition du produit stérile et des équipements durant le processus aseptique.

iv. Le volume rempli par contenant, qui doit être suffisant pour s'assurer que le milieu nutritif entre en contact avec toutes les surfaces des équipements et composants susceptibles de contaminer directement le produit stérile. Le volume utilisé doit fournir un espace libre suffisant pour permettre une croissance microbienne potentielle et garantir que la turbidité peut être détectée lors de l'inspection.

v. La substitution par l'air de tout gaz inerte utilisé dans le procédé de fabrication aseptique de routine est requise, à moins que la simulation anaérobie ne soit ciblée. Dans ces conditions, l'inclusion de simulations anaérobies occasionnelles dans le cadre de la stratégie globale de validation doit être considérée (voir 9.33, point iii).

vi. Les milieux nutritifs sélectionnés doivent permettre la croissance d'un groupe désigné de microorganismes de référence tel que décrit par la pharmacopée européenne en vigueur et de germes dûment représentatifs de la flore endogène locale.

vii. La méthode de détection de la contamination microbienne doit être scientifiquement justifiée pour garantir une détection fiable de celle-ci.

viii. La simulation du procédé doit être d'une durée suffisante pour en éprouver les conditions, les opérateurs qui réalisent les interventions, les changements d'équipes et la capacité de l'environnement de production à fournir les conditions appropriées pour la fabrication d'un produit stérile.

ix. Lorsque le fabricant opère avec des équipes différentes ou prolongées, l'APS doit être conçue de manière à prendre en compte les facteurs spécifiques de ces équipes considérés comme présentant un risque pour la stérilité du produit, par exemple la durée maximale pendant laquelle un opérateur peut être présent dans la salle propre.

x. La simulation des interruptions normales de production aseptique lorsque le processus est à l'arrêt (par exemple changement d'équipes, réalimentation des distributeurs, introduction d'équipements supplémentaires).

xi. La garantie que la surveillance de l'environnement est effectuée tel que requis pour la production de routine et pendant toute la durée de la simulation du procédé.

xii. Lorsque des fabrications en campagne ont lieu, dans le cas par exemple de l'utilisation de technologies barrières ou dans la fabrication de substances actives stériles, l'établissement doit concevoir et réaliser la simulation du procédé de manière à simuler les risques associés avec le début et la fin de la campagne et démontrer que la durée de la campagne ne présente aucun risque.

xiii. La réalisation de l'APS « en fin de production ou de campagne » peut être utilisée à des fins d'assurance complémentaire ou d'investigation; toutefois, leur utilisation doit être justifiée dans la CCS et ne doit pas remplacer l'APS de routine. Si elle est utilisée, il convient de démontrer que tout produit résiduel n'a pas d'incidence négative sur le développement d'une contamination microbienne potentielle.

9.37 Pour les substances actives stériles, la taille de lot doit être suffisamment grande pour représenter l'opération de routine, simuler les interventions opérationnelles correspondant au pire des cas et couvrir toutes les surfaces susceptibles d'entrer en contact avec le produit stérile. En outre, toutes les matières utilisées dans le cadre de la simulation (substituts ou milieu de culture) doivent être soumises à une évaluation microbienne. Les matières utilisées dans le cadre des simulations doivent être appropriées pour satisfaire à l'évaluation du procédé simulé et ne doivent pas compromettre le développement des microorganismes.

9.38 L'APS doit être effectuée dans le cadre de la validation initiale, avec au moins trois essais de simulation conformes consécutifs couvrant toutes les équipes que le procédé aseptique est susceptible de comprendre et après toute modification significative des opérations, équipements, installations ou systèmes associés qui ont été déterminés comme pouvant avoir un impact sur l'assurance de stérilité du produit (par exemple, modification du système de traitement d'air, des équipements, changements apportés au procédé, changement du nombre d'équipes et/ou de personnes, arrêt majeur des installations). Normalement, l'APS (revalidation périodique) doit être répétée deux fois par an (environ tous les six mois) pour chaque procédé aseptique, chaque ligne de répartition et chaque équipe. Chaque opérateur doit participer à au moins une APS conforme chaque année. Il convient d'envisager la réalisation d'une APS après le dernier lot et avant un arrêt des installations, avant de longues périodes d'inactivité ou avant le déplacement ou le démantèlement d'une ligne.

9.39 En cas d'opération manuelle (par exemple, mélange ou répartition aseptique), chaque type de contenant, de dispositif de fermeture de contenant et de train d'équipement doit être initialement validé avec chaque opérateur participant à au moins 3 APS consécutives conformes et revalidé avec une APS conforme environ tous les six mois pour chaque opérateur. La taille du lot de l'APS doit simuler celle utilisée pour le procédé de fabrication aseptique de routine.

9.40 Le nombre d'unités traitées (réparties) pour l'APS doit être suffisant pour simuler effectivement toutes les activités qui sont représentatives du procédé de fabrication aseptique. La justification du nombre d'unités à répartir doit être clairement considérée dans la CCS. Généralement, un minimum de 5000 à 10000 unités est réparti. Pour les lots de petite taille (par exemple ceux de moins de 5 000 unités), le nombre d'unités pour l'APS doit être au moins égal à la taille du lot de production.

9.41 Les unités réparties au cours de l'APS doivent être agitées, mises en rotation ou inversées avant incubation afin d'assurer le contact du milieu avec toutes les surfaces internes du contenant. Toutes les unités intègres de l'APS doivent être incubées et évaluées, y compris les unités présentant des défauts cosmétiques ou celles ayant fait l'objet de contrôles en cours non destructifs. Si des unités sont rejetées au cours de la simulation de procédé et non incubées, celles-ci doivent être comparables aux unités rejetées au cours d'une répartition de routine, et seulement si des procédures précisent clairement que les unités doivent être éliminées dans les mêmes circonstances (c'est-à-dire le type d'intervention, l'emplacement sur la ligne et le nombre spécifique d'unités éliminées). En aucun cas, il ne faut enlever plus d'unités lors d'une intervention réalisée au cours de la

répartition du milieu nutritif que ce qui serait éliminée lors d'une phase de production. Ceci peut par exemple inclure celles qui doivent être éliminées après le processus de montage ou à la suite d'un type d'intervention spécifique durant la production de routine. Néanmoins, et afin d'avoir une compréhension complète du procédé et d'évaluer les risques inhérents au montage ou au vide de ligne, ces dernières unités devraient typiquement être incubées séparément et ne devraient pas nécessairement être incluses dans les critères d'acceptation de l'APS.

9.42 Lorsque les procédés incluent des matières qui entrent en contact avec les surfaces destinées à être en contact avec le produit, mais qui sont ensuite rejetées (par exemple, les purges de produit), ces matières doivent être remplacées en utilisant des milieux nutritifs qui seront incubés dans le cadre de l'APS, à moins qu'il ne puisse être clairement démontré que ces rejets n'auraient pas d'incidence sur la stérilité du produit.

9.43 Les unités réparties de l'APS doivent être incubées dans un contenant transparent pour assurer la détection visuelle d'une croissance microbienne. Lorsque le contenant du produit n'est pas transparent (par exemple, verre ambré, plastique opaque), des contenants transparents de configuration identique peuvent se substituer pour faciliter la détection de la contamination. Lorsqu'un contenant transparent de configuration identique ne peut pas se substituer, une méthode appropriée en vue de la détection d'une croissance microbienne doit être développée et validée. Les microorganismes isolés d'unités contaminées doivent être identifiés au niveau de l'espèce lorsque cela est réalisable, afin d'aider à déterminer la source probable du contaminant.

9.44 Les unités réparties de l'APS doivent être incubées sans délai inutile afin d'obtenir les meilleurs conditions possibles de développement d'une potentielle contamination. Les conditions d'incubation et la durée doivent être scientifiquement justifiées et validées pour fournir un niveau approprié de sensibilité de détection de la contamination microbienne.

9.45 Au terme de l'incubation :

i. Les unités réparties de l'APS doivent être inspectées par du personnel dûment formé et qualifié pour la détection de contamination microbiologique. L'inspection doit être effectuée dans des conditions qui facilitent l'identification de toute contamination microbienne.

ii. Les échantillons des unités réparties doivent faire l'objet d'un contrôle positif par inoculation avec une gamme appropriée d'organismes de référence et de germes dûment représentatifs de la flore endogène locale.

9.46 Le résultat attendu doit être l'absence de croissance. Toute unité contaminée entraine une APS non conforme et les mesures suivantes doivent être prises:

i. Une investigation visant à déterminer la ou les causes racines les plus probables.

ii. La détermination et la mise en œuvre de mesures correctives appropriées.

iii. Un nombre suffisant d'APS consécutives et conformes (normalement un minimum de 3) doivent être effectuées afin de démontrer que le niveau de maîtrise attendu du procédé a été restauré et est de nouveau sous contrôle.

iv. Une revue minutieuse de tous les documents appropriés relatifs à la production stérile aseptique depuis la dernière APS conforme.

a) Le résultat de l'examen doit inclure une évaluation des risques potentiels de défaut de stérilité dans les lots fabriqués depuis la dernière APS conforme.
b) Tous les autres lots non encore libérés sur le marché doivent être inclus dans le périmètre de l'investigation. Toute décision relative à leur libération doit tenir compte des résultats de l'investigation.

v. Tous les produits qui ont été fabriqués sur une ligne après une APS non conforme doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce qu'une résolution satisfaisante de cet échec ait eu lieu.

vi. Lorsque l'investigation visant à déterminer les causes racines indique que la défaillance était liée à l'activité d'un opérateur, des actions visant à limiter les activités de celui-ci doivent être prises jusqu'à ce qu'il soit reformé et requalifié.

vii. La production ne doit reprendre qu'après la réalisation d'une revalidation conforme.

9.47 Tous les exercices d'APS doivent être intégralement documentés et inclure une réconciliation des unités produites (par exemple, les unités réparties, incubées et non incubées). La justification des unités réparties et non incubées doit être incluse dans la documentation. Toutes les interventions effectuées au cours de l'APS doivent être enregistrées, y compris l'heure de début et de fin de chaque intervention et la personne concernée. Toutes les données de surveillance microbienne ainsi que d'autres données d'analyse doivent être enregistrées dans le dossier de lot de l'APS.

9.48 Un exercice d'APS doit être annulé uniquement dans des circonstances équivalentes à celles qui sont prévues dans les procédures écrites portant sur les lots commerciaux. Une enquête doit être documentée dans de tels cas.

9.49 Un procédé aseptique doit faire l'objet d'une répétition de la validation initiale lorsque:

i. Le procédé en question n'a pas été exécuté pendant une période prolongée.

ii. Un changement de procédé, d'équipement, de procédures ou d'environnement pouvant potentiellement affecter le procédé aseptique ou un ajout de nouveaux contenants primaires ou d'une nouvelle combinaison contenant/fermeture.

10. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (CQ)

10.1 L'établissement doit disposer de personnel ayant une formation appropriée et une expérience en microbiologie, en assurance de stérilité et en connaissance des procédés afin d'apporter un support à la conception des activités de fabrication, au système de surveillance de l'environnement et à toute enquête évaluant l'incidence d'événements microbiologiques pour la sécurité du produit stérile.

10.2 Les spécifications relatives aux matières premières, aux composants et aux produits doivent définir des limites microbiennes, particulaires et endotoxines/pyrogènes lorsque la surveillance et/ou la CCS l'indiquent.

10.3 La détermination de la biocharge doit être effectuée sur chaque lot, à la fois pour les produits répartis aseptiquement et pour les produits stérilisés dans leur récipient final, et les résultats doivent faire partie intégrante de la revue finale du dossier de lot. Des limites pour la biocharge doivent être déterminées immédiatement avant le filtre de stérilisation finale ou le procédé de stérilisation terminale, qui sont liées à l'efficacité de la méthode à utiliser. Des échantillons doivent être prélevés pour être représentatifs du scénario le plus défavorable (par exemple, à la fin du temps de stockage). Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées «surdestruction» sont définis pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la biocharge doit être surveillée à intervalles réguliers appropriés.

10.4 Pour les produits faisant l'objet d'une libération paramétrique, un programme de surveillance de la biocharge des produits répartis, avant de lancer le cycle de stérilisation, doit être développé et la détermination de la biocharge doit être réalisée pour chaque lot. Les emplacements définis en vue de l'échantillonnage des unités réparties avant la stérilisation doivent être fondés sur les scénarios les plus défavorables et être représentatifs du lot. Tous les microorganismes trouvés au cours des analyses de la biocharge doivent être identifiés et leur impact sur l'efficacité du procédé de stérilisation doit être évalué. Lorsque cela est approprié, le niveau d'endotoxines/pyrogènes doit être surveillé.

10.5 L'essai de stérilité appliqué au produit fini ne doit être considéré que comme le dernier d'une série de mesures permettant la maitrise des paramètres critiques par lesquels la stérilité est assurée. Il ne peut pas être utilisé pour assurer la stérilité d'un produit qui ne répond pas aux critères de conception, ainsi qu'à ceux définis dans les procédures ou lors de la validation. L'essai de stérilité doit être validé pour le produit concerné.

10.6 L'essai de stérilité doit être effectué dans des conditions aseptiques. Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais doivent notamment inclure des échantillons prélevés sur des parties du lot considérées comme les plus exposées à un risque de contamination, par exemple :

i. Pour les produits qui ont été répartis de manière aseptique, les échantillons doivent inclure des contenants répartis au début et à la fin du lot. Des échantillons supplémentaires, par exemple prélevés à la suite d'interventions critiques, doivent être considérés en fonction du risque.

ii. Pour les produits qui ont été stérilisés à la chaleur dans leur récipient final, les échantillons prélevés doivent être représentatifs des endroits les plus défavorables (par exemple, la partie potentiellement la plus froide ou la plus lente à chauffer de chaque charge).

iii. Pour les produits lyophilisés, des échantillons prélevés à partir des différentes charges de lyophilisation.

Note : Lorsque le procédé de fabrication donne lieu à des sous-lots (par exemple pour les produits stérilisés dans leur récipient final), des échantillons de chaque sous-lot doivent être prélevés et faire l'objet d'un test de stérilité. La réalisation d'autres tests prévus pour le produit fini doit également être considérée.

10.7 Pour certains produits, il peut ne pas être possible d'obtenir un résultat de l'essai de stérilité avant la libération, car la durée de vie du produit est trop courte pour permettre la réalisation d'un essai de stérilité. Dans ces cas, des considérations additionnelles de la conception du procédé et une surveillance additionnelle et/ou des méthodes d'analyse alternatives requises pour réduire les risques identifiés doivent être évaluées et documentées.

10.8 Tout procédé (par exemple peroxyde d'hydrogène vaporisé, Ultra-Violet) utilisé pour décontaminer les surfaces externes des échantillons pour l'essai de stérilité ne doit pas avoir d'incidence négative sur la sensibilité de l'essai ou sur la fiabilité de l'échantillon.

10.9 Les milieux de culture utilisés pour l'analyse du produit doivent faire l'objet d'un contrôle de leur qualité selon la pharmacopée européenne en vigueur avant utilisation. La fertilité des milieux utilisés pour la surveillance de l'environnement et l'APS doit être testée avant utilisation, à l'aide d'un groupe de microorganismes de référence scientifiquement justifié et comprenant des germes dûment représentatifs de la flore endogène locale. Les tests de contrôle de la qualité des milieux nutritifs doivent normalement être effectués par l'utilisateur final. Tout recours à des analyses externalisées ou aux certificats des analyses communiqués par les fournisseurs doit être justifié et les conditions de transport et d'expédition doivent être soigneusement prises en considération dans ce cas.

10.10 Les données de surveillance environnementale et les données relatives aux tendances générées pour les zones classées doivent être examinées dans le cadre de la certification/ libération des lots de produits. Une procédure écrite doit décrire les mesures à prendre lorsque les données provenant de la surveillance de l'environnement sont hors tendance ou dépassent les limites établies. Pour les produits dont la durée de vie est courte, les données environnementales couvrant la période de fabrication peuvent ne pas être disponibles. Dans ce dernier cas, l'évaluation de la conformité doit inclure un examen des données disponibles les plus récentes. Les fabricants de ces produits doivent envisager l'utilisation de méthodes rapides/alternatives.

10.11 lorsque des méthodes de surveillance microbiennes rapides et automatisées sont utilisées en vue de la fabrication, ces méthodes doivent être validées pour le/les produits ou procédés concernés.

11. GLOSSAIRE ET ACRONYMES

Agent sporicide

Agent qui détruit les spores bactériennes et fongiques lorsqu'il est utilisé en concentration suffisante pendant un temps de contact spécifié. Il est attendu qu'il détruise tous les microorganismes végétatifs.

Air primaire

Se réfère à l'air filtré qui n'a pas été interrompu (avec le risque d'une contamination avant d'atteindre la zone critique), avant d'entrer en contact avec le produit exposé ou les surfaces exposées qui seront en contact avec le produit.

Alimentation en air de classe A

Air qui traverse un filtre qualifié pour produire de l'air permettant d'atteindre de manière complète le niveau particulaire de la classe A dans la zone prévue mais où il n'est pas requis une surveillance continue du niveau particulaire ou d'atteindre les spécifications de la classe A pour les particules viables. Cette alimentation est spécifiquement utilisée pour la protection des flacons entièrement bouchés lorsque la capsule n'a pas encore été sertie.

Asepsie

Une situation de maitrise atteinte par l'utilisation d'une zone de classe A et la réalisation d'activités d'une manière qui empêche la contamination microbienne du produit stérile exposé.

Barrière

Une cloison physique qui offre une protection de la zone où sont réalisés les procédés aseptiques (généralement de classe A) en la séparant de l'environnement avoisinant. Ces systèmes utilisent fréquemment en partie ou en totalité les technologies barrières connues sous le nom de « RABS » ou isolateurs.

Biocharge

Nombre total de microorganismes associés à un élément spécifique, tel que le personnel, les environnements de fabrication (air et surfaces), les équipements, les articles de conditionnement, les matières premières (y compris l'eau), les intermédiaires ou les produits finis.

Bio-décontamination

Processus qui élimine les microorganismes viables par l'utilisation de sporicide chimique.

Bras mort

Longueur de tuyau dépourvu de circulation (où le fluide peut rester statique) qui est supérieure à 3 fois le diamètre interne du tuyau.

Classification des salles propres

Méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification, pour une salle propre ou un équipement ventilé par de l'air propre, en mesurant la concentration totale de particules.

Contamination

L'introduction non désirée d'impuretés de nature microbiologique (quantité et type de microorganismes), pyrogènes ou de particules inertes étrangères dans ou sur une matière première, un produit intermédiaire, une substance active ou un produit médicamenteux pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport, susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité du produit.

Décontamination

Processus global d'élimination ou de réduction de tout contaminant (chimiques, déchets, résidus ou microorganismes) d'une zone, d'un objet ou d'une personne. La méthode de décontamination utilisée (par exemple, nettoyage, désinfection, stérilisation) doit être choisie et validée afin d'atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de l'élément décontaminé (voir aussi Bio-décontamination).

Démantèlement

Lorsqu'un procédé, un équipement ou une salle propre sont arrêtés et qu'ils ne seront plus utilisés à nouveau.

Dépyrogénation

Processus conçu pour éliminer ou inactiver des substances pyrogènes (par exemple, les endotoxines) jusqu'à un niveau minimal spécifié.

Désinfection

Processus par lequel la réduction du nombre de microorganismes est obtenue par l'action irréversible d'un produit sur leur structure ou leur métabolisme, à un niveau jugé approprié à un usage ou une finalité définie.

Dispositif de connexion stérile intrinsèque

Dispositif qui réduit le risque de contamination pendant le processus de connexion. L'étanchéité est obtenue de manière mécanique ou par fusion.

Endotoxine

Substance pyrogène (par exemple polysaccharide) présente dans la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif. Les endotoxines peuvent entraîner des réactions chez les patients recevant des injections allant de la fièvre au décès.

Extractibles

Entités chimiques qui migrent de la surface de l'équipement exposé à un solvant approprié dans des conditions extrêmes, durant le procédé, vers le produit ou la matière en cours de traitement.

Filtre à air de haute efficacité (HEPA)

Filtre de haute efficacité de rétention particulaire conformément à une norme internationale pertinente.

Filtre stérilisant

Filtre qui, une fois validé de manière appropriée, éliminera une charge microbienne définie d'un fluide ou d'un gaz produisant un effluent stérile. Habituellement, ces filtres ont une taille de pore égale ou inférieure à 0,22 µm.

Flux d'air turbulent

Ecoulement d'air qui n'est pas unidirectionnel. L'air turbulent dans la salle propre doit ventiler celle-ci à l'aide de flux mélangés et assurer ainsi le maintien d'une qualité acceptable de l'air.

Flux d'air unidirectionnel

Ecoulement d'air se déplaçant dans une seule direction, d'une manière robuste et uniforme, et à une vitesse suffisante, pour enlever de manière reproductible les particules de la zone critique de production ou de test.

Germes représentatifs de la flore endogène locale

Microorganismes représentatifs du site qui sont fréquemment récupérés lors de la surveillance de l'environnement dans les zones classées, en particulier les zones de classe A et B, la surveillance du personnel ou lors des essais non conformes de stérilité.

Indicateurs biologiques (IB)

Une population de microorganismes inoculés sur un milieu approprié (par exemple solution, récipient ou dispositifs clos) et placé dans un stérilisateur, au sein d'une charge ou à un endroit donné d'une pièce pour déterminer l'efficacité du cycle de stérilisation ou de désinfection d'un procédé physique ou chimique. Le microorganisme de référence est sélectionné et validé en fonction de sa résistance au procédé prévu. La valeur D du lot reçu, le dénombrement et la pureté définissent la qualité de l'IB.

Isolateur

Enceinte pouvant faire l'objet d'une bio-décontamination interne reproductible, disposant d'une zone de travail satisfaisant aux conditions de classe A et qui assure l'isolement continu de l'environnement externe et ce, sans compromettre sa partie interne (par exemple, l'air des salles propres environnantes et le personnel). Il existe deux grands types d'isolateurs :

I. isolateurs clos : Enceinte qui exclut la contamination de l'intérieur de l'isolateur en effectuant le transfert de matières, composants ou produits par connexion aseptique à un équipement auxiliaire plutôt que par l'utilisation d'ouvertures donnant sur la zone environnante. Les enceintes restent hermétiquement fermées tout au long des opérations.

II. Isolateurs ouverts : Enceinte conçue pour permettre l'entrée et/ou la sortie continue ou semi-continue de matières, composants ou produits pendant les opérations à travers une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (par exemple en utilisant une surpression continue) pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur.

Intervention corrective

Intervention qui est effectuée pour corriger ou ajuster un procédé aseptique au cours de son exécution. Celle-ci peut ne pas se produire à une fréquence définie dans le procédé aseptique de routine. Parmi les exemples, on peut citer l'élimination de composants bloqués, l'arrêt des fuites, le réglage de capteurs ou le remplacement des composants de l'équipement.

Intervention critique

Intervention (corrective ou inhérente) dans la zone critique.

Intervention inhérente

Intervention qui fait partie intégrante du procédé aseptique et qui est nécessaire au montage, aux opérations de routine et/ou à la surveillance (par exemple, assemblage aseptique, réapprovisionnement en contenants, échantillonnage environnemental). Les interventions inhérentes sont requises par des procédures ou des instructions de travail dans le cadre du procédé.

Limite d'action

Une limite pertinente établie (par exemple, des limites de particules viables ou totales) qui, lorsqu'elle est dépassée, doit déclencher une investigation appropriée et des mesures correctives fondées sur le résultat de l'investigation.

Lyophilisation

Procédé de séchage physico-chimique conçu pour éliminer les solvants, par sublimation, des systèmes aqueux ou non aqueux, principalement pour assurer la stabilité du produit. La lyophilisation est synonyme de congélation-sublimation.

Matière première

Toute substance utilisée dans la production d'un produit stérile, y compris celle qui ne subsiste pas dans le produit fini.

Nettoyage

Processus permettant d'éliminer la contamination, par exemple les résidus de produits ou de désinfectants.

Niveau d'alerte

Un niveau pertinent établis (par exemple, des niveaux de particules viables ou totales) donnant un avertissement précoce de dérive potentielle des conditions d'exploitation et de l'état validé, ce qui ne justifie pas nécessairement des mesures correctives, mais déclenche une surveillance et un suivi appropriés pour traiter le problème potentiel. Les niveaux d'alerte sont déterminés sur la base des tendances établies à partir des données de routine et de qualification et sont révisés périodiquement. Le niveau d'alerte peut inclure plusieurs paramètres, y compris les tendances défavorables, les dépassements individuels au-dessus d'une limite définie et les événements répétés.

Opérateur

Toute personne participant aux opérations de production, incluant le montage de la ligne, la répartition, la maintenance ou tout autre personne associée aux activités de fabrication.

Patient

Humain, incluant les participants à un essai clinique.

Paraison

Le « tube » de polymère extrudé par la machine de Soufflage/Répartition/Scellage à partir duquel le récipient est formé.

Pire des cas

Un ensemble de conditions englobant les limites du procédé, incluant celles relevant des instructions, qui présentent le plus grand risque de défaillance du procédé ou de non-conformité du produit (en comparaison avec des conditions idéales). De telles conditions n'entraînent pas nécessairement et/ou toujours une défaillance du procédé ou une non-conformité du produit.

Préparation/procédé aseptique

Manipulation de produits, récipients et/ou dispositifs stériles dans un environnement propre dans lequel le traitement d'air, la gestion des matières et du personnel sont de nature à prévenir la contamination par les microorganismes, les endotoxines/pyrogènes ou les particules.

Procédé aseptique manuel

Procédé aseptique dans lequel l'opérateur mélange manuellement, répartit, place et/ou scelle un récipient ouvert contenant un produit stérile.

Produit stérile

Aux fins de la présente ligne directrice, le produit stérile désigne un ou plusieurs des éléments stérilisés et/ou traités par des procédés aseptiques pour produire une substance active ou un produit fini stérile. Ces éléments comprennent les contenants, les systèmes de fermeture et les composants du produit fini. Il peut également désigner un produit qui est rendu stérile dans son récipient final par un procédé de stérilisation terminale.

Pyrogène

Substance qui provoque une réaction fébrile chez les patients recevant des injections.

Qualification à l'habillage

Programme qui établit, à la fois initialement puis sur une base périodique, la capacité d'une personne à revêtir une tenue complète.

Qualification des salles propres

Méthode d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un équipement ventilé par de l'air propre, classifié, avec son utilisation prévue.

Relargables

Entités chimiques qui migrent vers le produit à partir de la surface de l'équipement utilisé et/ou du conditionnement primaire, en contact avec ce produit, dans des conditions normales d'utilisation et/ou de stockage.

Salle propre

Une salle conçue, entretenue et contrôlée pour prévenir la contamination particulaire ou microbienne des produits. Une telle salle est assignée et répond de manière reproductible à un niveau approprié de propreté de l'air.

Sas

Espace clos disposant de portes avec un système de blocage alterné, sonore ou visuel, conçu pour maintenir le contrôle de la pression d'air entre des salles adjacentes (généralement avec des niveaux de propreté différentes). L'objectif d'un sas est d'empêcher le transfert de contaminations particulaires ou microbiologiques provenant d'une zone dont le niveau de propreté est inférieur ou non contrôlé.

Simulation du procédé aseptique ou Aseptic Process Simulation (APS)

Simulation de l'ensemble du procédé de fabrication aseptique afin de vérifier la capacité du procédé à assurer la stérilité du produit. Cela inclut toutes les opérations aseptiques associées à la fabrication de routine, par exemple l'assemblage d'équipements, la formulation, la répartition, la lyophilisation et les procédés de scellage, selon les besoins.

Sonde de prélèvement isocinétique

Dispositif conçu pour perturber le moins possible l'air afin que les particules circulent à travers l'embout de manière équivalente à ce qu'aurait été leur progression dans la zone si l'embout n'avait pas été présent (condition d'échantillonnage pour laquelle la vitesse moyenne de l'air entrant dans la zone d'admission de la sonde de prélèvement est la même ± 20 % que la vitesse moyenne du flux d'air à cet endroit).

Soufflage/Répartition/Scellage ou Blow/Fill/Seal (BFS)

Technologie dans laquelle les récipients sont façonnés à partir d'un granulé thermoplastique, remplis de produit, puis scellés en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Les deux types les plus courants de machines de Soufflage/Répartition/Scellage sont le type alternatif (avec coupe de paraison) et le type rotatif (paraison isolée).

Stérilisation par surdestruction

Procédé suffisant pour permettre une réduction d'au moins 12 $\log_{10}$ de microorganismes ayant une valeur D minimale d'une minute.

Stérilisation terminale

L'application d'un agent de stérilisation ou de conditions létales à un produit dans son récipient final afin d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité (NAS), prédéterminé, d'une valeur supérieure ou égale à 10^{-6} (par exemple, la probabilité théorique qu'il y ait un seul microorganisme viable présent sur ou dans une unité stérilisée est inférieure ou égale à 10^{-6} (un sur un million).

Stratégie de contrôle de la contamination ou Contamination Control Strategy (CCS)

Un ensemble de moyens de maitrise prévus pour les microorganismes, endotoxines/pyrogènes et particules, issus de la connaissance actuelle des produits et des procédés, qui assure la performance des procédés et la qualité du produit. Les moyens peuvent comprendre des paramètres et des attributs liés aux matières premières, aux composants et produits stériles et aux conditions de fonctionnement des installations et équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications des produits finis, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle.

Surfaces critiques

Surfaces susceptibles d'entrer directement en contact ou d'affecter directement un produit stérile ou ses récipients ou systèmes de fermeture. Les surfaces critiques sont rendues stériles avant le début de l'opération de fabrication, et la stérilité est maintenue tout au long du procédé.

Systèmes à usage unique (SUS)

Systèmes dans lesquels les composants en contact avec le produit sont utilisés une seule fois pour remplacer les équipements réutilisables tels que les lignes de transfert en acier inoxydable ou les cuves de stockage. Les systèmes à usage unique couverts dans ce document sont ceux qui sont utilisés dans les procédés de fabrication de produits stériles et sont généralement constitués de composants à usage unique tels que des poches, des filtres, des tuyaux, des connecteurs, des flacons de stockage et des capteurs.

Systèmes barrières à accès restreint (RABS)

Système qui fournit un environnement fermé, mais non entièrement hermétique, répondant à des conditions de qualité de l'air définies (classe A pour les procédés aseptiques) et utilisant une enceinte à paroi rigide et des gants intégrés pour séparer son espace interne de l'environnement des salles propres environnantes. Les surfaces internes du RABS sont désinfectées et décontaminées par un agent sporicide. Les opérateurs utilisent des gants, des demi-scaphandres, des systèmes de transfert rapide et d'autres ports de transfert intégrés pour effectuer des manipulations ou transférer des matières à l'intérieur du RABS. Selon la conception, les portes sont rarement ouvertes, et seulement dans des conditions strictement prédéfinies.

Système clos

Système dans lequel le produit n'est pas exposé à l'environnement entourant le système clos. Cela peut être réalisé par exemple par l'utilisation de conteneurs de stockage de produit vrac (tels que des cuves ou des poches) qui sont reliés les uns aux autres par des tuyaux ou des tubes en tant que système, et lorsqu'ils sont utilisés pour des produits stériles, le système complet est stérilisé après la réalisation des connexions. Des exemples de ces systèmes peuvent notamment être des systèmes réutilisables à grande échelle, tels que ceux observés dans la fabrication de substances actives, ou des poches et systèmes collecteurs à usage unique, tels que ceux observés dans la fabrication de produits biologiques. Jusqu'à la fin d'une opération, les systèmes clos ne sont pas ouverts. L'utilisation du terme «systèmes clos» dans la présente annexe ne fait pas référence à des systèmes RABS ou des isolateurs.

Système d'eau

Système de production, de stockage et de distribution de l'eau, généralement conforme à une qualité pharmacopée spécifique par exemple, eau purifiée ou eau pour préparation injectable (EPPI).

Système de transfert rapide (RTP)

Sytème utilisé pour le transfert d'éléments dans un RABS ou dans un isolateur qui minimise le risque pour la zone critique. Un système de transfert rapide avec un port alpha/bêta constitue un exemple.

Temps d'équilibrage

Période qui s'écoule entre l'atteinte de la température de stérilisation au point de mesure de référence et l'atteinte de la température de stérilisation en tous points de la charge.

Test de rétention bactérienne

Test effectué pour valider qu'un filtre peut éliminer les bactéries d'un gaz ou d'un liquide. Le test est généralement effectué à l'aide d'un organisme standard, tel que *Brevundimonas diminuta* à une concentration minimale de 10^7 unités formant colonies/cm^2.

Test d'intégrité du filtre

Test visant à confirmer qu'un filtre (filtre de produit, de gaz ou de centrale de traitement de l'air) conserve ses propriétés de rétention et n'a pas été endommagé pendant sa manipulation, son installation ou au cours de son utilisation.

Traitement thermique terminal post procédé aseptique

Procédé terminal à la chaleur humide utilisé après un traitement aseptique dont il a été démontré qu'il fournit un niveau d'assurance de stérilité (NAS) ≤ 10^{-6}, mais pour lequel les exigences relatives à la stérilisation à la vapeur (par exemple, F0 ≥ 8 min) ne sont pas atteintes. Cela peut également être bénéfique pour la destruction des virus qui ne peuvent pas être éliminés par filtration.

Trappe de transfert

Synonyme de sas (voir définition du sas) mais généralement de taille plus petite.

Unité de flux d'air unidirectionnel (UDAF)

Une enceinte alimentée avec un flux d'air unidirectionnel filtré (anciennement appelé unité de flux d'air laminaire ou LAF).

Unité formant colonie (UFC)

Terme microbiologique qui décrit une seule colonie détectable qui provient d'un ou plusieurs microorganismes. Les unités formant colonies sont typiquement exprimées en UFC par ml pour les échantillons liquides, UFC par m^3 pour les échantillons d'air ou UFC par échantillon pour les échantillons traités sur des milieux solides tels que les boites de Pétri utilisées pour les prélèvements d'air par sédimentation, les prélèvements de surface ou de contact.

Valeur D

Valeur d'un paramètre de stérilisation (durée ou dose absorbée) nécessaire pour réduire le nombre d'organismes viables à 10 % du nombre initial.

Valeur Z

La différence de température qui conduit à une variation par un facteur 10 de la valeur D des indicateurs biologiques.

Zone classée

Zone qui contient un certain nombre de salles propres (voir définition de salle propre).

Zone critique

Espace dans la zone de réalisation des procédés aseptiques dans lequel le produit et les surfaces critiques sont exposés à l'environnement.

Zone propre

Une zone avec des normes de propreté particulaire et microbiologique définies présentant généralement un certain nombre de salles propres contiguës.

ACRONYMES

- APS : aseptic process simulation ou simulation de procédé aseptique
- BFS : Blow-Fill-Seal
- CAPA : Action corrective ou préventive
- CCS : Contamination Control Strategy ou stratégie de contrôle de la contamination
- EPPI : Eau pour préparation injectable
- FFS : Form Fill Seal ou Formage Remplissage Scellage
- HEPA : Filtre à haute efficacité
- LAF : Laminar airflow ou flux d'air laminaire
- NAS : Niveau d'assurance de stérilité
- OE : Oxyde d'éthylène
- PUPSIT : Pre Use Post Sterilisation Integrity Test ou test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation
- RABS : Restricted Access Barrier ou Systèmes barrières à accès restreint
- RTP : Rapid Transfert Port ou système de transfert rapide
- SQP : Système qualité pharmaceutique
- UDAF : Unidirectional Airflow ou unités de flux d'air unidirectionnel
- UFC : Unité Formant Colonie

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 1394/2007[1]. 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 humaine[2] 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 humaine[3]. 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/CE[4] et ses directives de la Commission, fournissent les exigences techniques[5] 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 modifiés[6], 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 humaine[12], 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'exclure 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 particulaire et microbienne des locaux de production doit être adapté à la substance active, au produit intermédiaire ou fini et à l'étape de production, en gardant en mémoire le niveau de contamination potentiel des matières premières et les risques pour le produit. Le programme de surveillance environnementale doit être complété par l'inclusion de méthodes visant à détecter la présence de micro-organismes spécifiques (à savoir 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 BPF[13], 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 primaire[15] 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 scientifiques[16]. 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 utilisés[17] 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/EC[18]. 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 primaire[19].

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 ANIMALE[20]

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'approvisionnement[21] 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 Épizooties[22]). Ces données doivent être complétées par des informations relatives à la surveillance de la santé et au(x) programmes(s) de contrôle aux niveaux national et local, ces programmes devant inclure les sources (par ex., ferme ou lot de semence) desquelles proviennent les animaux et les mesures de contrôle mises en place lors du transport vers les abattoirs.

2. Lorsqu'on utilise des abattoirs pour se fournir en tissus d'origine animale, il doit être prouvé qu'ils fonctionnent selon des normes équivalentes à celles en vigueur dans l'UE. Il doit être tenu compte des rapports émanant d'organismes tels que l'Office alimentaire et vétérinaire[23] 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. allergoïdes, conjugués) doivent être décrits. Les produits intermédiaires dans le processus de fabrication doivent être identifiés et contrôlés.

4. Les mélanges d'extraits d'allergènes doivent être préparés à partir d'extraits individuels provenant d'une seule source de matières premières. Chaque extrait individuel doit être considéré comme une seule substance active.

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

1. Une importance particulière doit être portée au contrôle des antigènes d'origine biologique pour garantir leur qualité, leur reproductibilité et l'absence d'agents adventices. La préparation des matières utilisées pour immuniser les animaux sources (par ex., antigènes, molécules porteuses pour les haptènes, adjuvants, agents stabilisants) et le stockage de ces matières immédiatement avant l'immunisation doivent être conformes à des procédures documentées.

2. L'immunisation, les programmes de prélèvement et de collecte de sang doivent être conformes à ceux approuvés dans l'AMM ou l'AEC.

3. Les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex.,Fab ou $F(ab')_2$) et toute autre modification doivent être conformes aux paramètres validés et approuvés. Lorsque ces enzymes sont 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 Á 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 BPF[25], 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 secrétant 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'induira 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.

LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

PRINCIPE

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit être entreprise conformément aux principes énoncés dans les Parties I et II du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). La présente annexe aborde, tout particulièrement, certaines de ces pratiques, qui peuvent être spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques.

Note i. : La préparation de médicaments radiopharmaceutiques dans les services de pharmacie des établissements de santé, en liaison avec les services de médecine nucléaire, impliquant l'utilisation de générateurs, de trousses et de précurseurs qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation délivrée par l'Afssaps, n'est pas concernée par la présente ligne directrice, à moins d'être régie par la réglementation nationale.

Note ii. : Conformément aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations, il convient de veiller à ce que toute exposition à des fins médicales s'effectue sous la responsabilité d'un praticien. Une personne compétente en matière de radioprotection du secteur médical doit être disponible lors de toute pratique de médecine nucléaire thérapeutique et diagnostique.

Note iii. : La présente annexe s'applique également aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les recherches biomédicales.

Note iv. : Le transport de médicaments radiopharmaceutiques est réglementé par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et les exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

Note v. : Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables, autres que celles décrites dans la présente annexe, permettant de satisfaire les principes d'assurance qualité. Les autres méthodes doivent faire l'objet d'une validation et fournir un niveau d'assurance qualité au moins équivalent à ceux visés dans la présente annexe.

INTRODUCTION

1. La fabrication et la manipulation de médicaments radiopharmaceutiques comportent un risque. Le niveau de risque dépend, en particulier, des types de radiation, de l'énergie des radiations, et de la demi-vie des isotopes radioactifs. Il est indispensable de prêter une attention particulière à la prévention de la contamination croisée, à la rétention des radionucléides (contaminants radioactifs), et à l'élimination des déchets.

2. En raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle de la qualité. En pareil cas, il est essentiel de décrire de manière détaillée et exacte l'intégralité de la procédure de libération, notamment les responsabilités du personnel impliqué et l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance qualité.

3. La présente ligne directrice s'applique aux procédures de fabrication suivies par les fabricants industriels, les centres et instituts nucléaires, ainsi que les centres de tomographie par émission de positons (TEP) pour la production et le contrôle de la qualité des types de produits suivants :

- Médicaments radiopharmaceutiques,
- Médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons (TEP),
- Précurseurs radioactifs destinés à la production de médicaments radiopharmaceutiques, et
- Générateurs de radionucléides.

Type de fabrication	Non inclus dans le périmètre des BPF*	***BPF - Parties II et I y compris les annexes correspondantes***			
Médicaments radiopharmaceutiques Médicaments radiopharmaceutiques TEP Précurseurs radioactifs	Réacteur/Cyclotron *Production*	Synthèse chimique	Étapes de purification	Traitement, formulation et distribution	Répartition aseptique ou stérilisation finale
Générateurs de Radionucléides	Réacteur/Cyclotron *Production*	*Traitement*			

** La cible et le système de transfert du cyclotron à l'enceinte de synthèse peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives.*

4. Le fabricant de la forme finale des médicaments radiopharmaceutiques décrit et justifie les étapes de fabrication de la substance active et du médicament final, ainsi que la partie (I ou II) des BPF qui s'applique aux étapes de traitement/fabrication concernées.

5. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques exige de se conformer aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations.

6. Les médicaments radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale satisfont aux exigences de stérilité applicables aux médicaments parentéraux et, lorsqu'il y a lieu, aux conditions de travail aseptiques fixées pour la fabrication des médicaments stériles, exposées dans la ligne directrice 1 (LD.1) de la partie 1 du présent guide.

7. Les spécifications et les procédures relatives aux essais de contrôle de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques les plus couramment utilisés sont précisées dans la Pharmacopée européenne ou dans l'autorisation de mise sur le marché.

Essais cliniques

8. Les médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux destinés à des recherches biomédicales doivent être, en outre, conformes aux principes énoncés dans la ligne directrice 13 (LD.13) de la partie I du présent guide.

ASSURANCE QUALITE

9. Il est plus particulièrement important de s'assurer de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques lors de leur fabrication en raison de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et, dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles.

10. À l'instar de tous les produits pharmaceutiques, ces médicaments doivent être correctement protégés contre les risques de contamination (croisée ou non). Il faut toutefois protéger également l'environnement et les opérateurs des radiations. Ceci implique qu'il est très important de disposer d'un système d'assurance qualité efficace.

11. Il est important que les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération.

12. Les principes de qualification et de validation s'appliquent à la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques. Par ailleurs, le recours à une démarche de gestion des risques doit servir à déterminer l'étendue de qualification/validation, en privilégiant une combinaison du Guide des bonnes pratiques de fabrication et des exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

PERSONNEL

13. Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments. Il incombe au pharmacien responsable d'assumer l'entière responsabilité de la libération des produits.

14. L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits.

15. Lorsque les installations de production sont partagées avec des instituts de recherche, le personnel de recherche doit avoir reçu une formation appropriée sur les BPF ; de plus, l'assurance qualité doit évaluer et approuver les activités de recherche afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun danger pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques.

LOCAUX ET MATERIEL

Dispositions générales

16. Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux médicaments radiopharmaceutiques.

17. Il convient d'établir et de mettre en œuvre des mesures destinées à prévenir les risques de contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, etc. Des équipements fermés ou totalement isolés sont utilisés lorsque cela est nécessaire. Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts, des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination. L'évaluation des risques doit démontrer que le niveau de propreté de l'environnement proposé convient au type de produit en cours de fabrication.

18. L'accès aux zones de fabrication se fait par un vestiaire réservé au personnel autorisé.

19. Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulaire et microbiologique, conformément aux exigences établies lors de la qualification de performance.

20. La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés. Ces activités sont menées par du personnel compétent et les enregistrements doivent être tenus à jour.

21. La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces, et des précautions doivent être prises.

22. Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l'absorber, ni libérer d'impuretés susceptibles d'altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique.

23. Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs. Par ailleurs, il conviendra de prendre des mesures adaptées pour protéger les zones d'atmosphère contrôlée contre toute contamination microbienne ou particulaire.

24. Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression.

Production stérile

25. Les médicaments radiopharmaceutiques stériles peuvent être répartis en deux catégories : ceux qui sont fabriqués aseptiquement et ceux qui font l'objet d'une stérilisation terminale. Un niveau de propreté de l'environnement adapté au type d'opération à réaliser est maintenu dans les locaux. S'agissant de la fabrication de produits stériles, les exigences de propreté sont conformes à celles décrites dans la LD.1 de la partie I du présent guide dans la zone de travail où les produits ou les conteneurs peuvent être exposés à l'environnement.

26. Pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, une évaluation des risques peut être effectuée afin de déterminer les différentiels de pression appropriés, le sens de l'écoulement de l'air, et la qualité de l'air.

27. En cas d'utilisation de systèmes fermés et automatisés pour la synthèse chimique, la purification et la répartition aseptique en enceintes blindées (ou « Hot cell»), un environnement de classe C est approprié. Une fois fermées, les enceintes blindées doivent atteindre un haut niveau de propreté de l'air, par filtration de l'air entrant. Les activités aseptiques doivent être réalisées dans une zone de classe A.

28. Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés et les flacons connectés de façon étanche pour recevoir les fluides provenant de l'enceinte de synthèse, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

DOCUMENTATION

29. L'ensemble des documents relatifs à la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont rédigés, examinés, approuvés et diffusés suivant des procédures écrites.

30. Il convient d'établir par écrit les spécifications des matières premières, de l'étiquetage et des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires essentiels, et du médicament radiopharmaceutique fini. Il convient également de prévoir des spécifications pour tout autre élément important intervenant dans le processus de fabrication, comme les auxiliaires de traitement, les joints et les kits de filtration stérile, qui peuvent avoir une incidence sur la qualité.

31. Des critères d'acceptation sont établis pour les médicaments radiopharmaceutiques, incluant les critères de libération et les spécifications de stabilité (par exemple, l'identification isotopique, l'activité volumique, la pureté et l'activité spécifique).

32. Les registres tenus pour l'utilisation du matériel important, pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien doivent faire figurer le nom et le numéro de lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations.

33. Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans, sauf si un délai de conservation autre est prévu dans la réglementation nationale.

PRODUCTION

34. Il faut éviter de fabriquer simultanément différents produits radioactifs à un même poste (par exemple dans une même enceinte blindée ou sous un même flux d'air laminaire) afin de minimiser le risque de contamination croisée radioactive ou de substitution.

35. Une attention particulière doit être apportée aux validations, notamment à la validation des systèmes informatisés. La production des lots de validation doit être effectuée avant l'introduction des nouvelles procédures de fabrication. La validation des systèmes informatisés doit être effectuée conformément aux principes énoncés dans la ligne directrice 11 (LD.11) de la partie I du présent guide.

36. Les paramètres critiques doivent normalement être identifiés avant ou pendant la validation et les limites de reproductibilité du processus doivent être établies.

37. Les tests d'intégrité des filtres à membranes sont effectués pour les produits remplis aseptiquement en tenant compte des exigences de radioprotection et de maintien de la stérilité du filtre.

38. En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant la fabrication. Les flacons vides et pré-bouchés peuvent être pré-étiquetés en n'apposant qu'une partie des informations, avant filtration et remplissage. Cette procédure ne doit avoir aucune incidence sur la stérilité ou ne doit pas empêcher le contrôle visuel des flacons remplis.

CONTROLE DE LA QUALITE

39. Certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être distribués et utilisés après évaluation du dossier de lot, même si les contrôles microbiologiques et chimiques ne sont pas encore tous réalisés. La libération des produits radiopharmaceutiques peut être effectuée en deux étapes ou plus, avant et après la réalisation de tous les contrôles analytiques requis :

a) Evaluation par une personne désignée des dossiers de lot qui doivent comprendre les conditions de production et les données de contrôles analytiques, avant expédition vers les services hospitaliers.

b) Evaluation des données analytiques finales, en s'assurant que tous les écarts par rapport aux procédures normales sont documentés, justifiés et approuvés, avant certification écrite par le Pharmacien Responsable et utilisation du produit. Quand les résultats des contrôles ne sont pas disponibles avant l'utilisation du produit, le Pharmacien responsable doit certifier la conformité du lot de manière conditionnelle avant son utilisation et doit également le certifier après obtention de tous les résultats des contrôles.

40. La plupart des médicaments radiopharmaceutiques est destinée à être utilisée dans un délai court et la durée de validité au regard de la stabilité radioactive doit être clairement indiquée.

41. Les médicaments radiopharmaceutiques contenant des radionucléides dont la demi-vie est longue doivent faire l'objet de tests visant à démontrer qu'ils satisfont à tous les critères d'acceptation applicables avant d'être libérés et certifiés par le pharmacien responsable.

42. Avant la réalisation des tests, il est possible de stocker des échantillons afin de permettre une décroissance suffisante de la radioactivité. Tous les tests, y compris le test de stérilité, doivent être effectués dès que possible.

43. Il convient d'établir une procédure écrite détaillant l'évaluation des données analytiques et des données de production qui doivent être examinées avant l'expédition du lot.

44. Les produits qui ne répondent pas aux critères d'acceptation doivent être rejetés. Si le produit est retraité, il convient de suivre des procédures préétablies et le produit fini doit être conforme aux critères d'acceptation avant libération. Les produits finis retournés ne peuvent être retraités et doivent être stockés comme des déchets radioactifs.

45. Une procédure doit aussi décrire les mesures à prendre par le Pharmacien responsable si des résultats de contrôle non conformes (hors spécifications) sont obtenus après expédition et avant l'expiration du produit. De tels incidents doivent faire l'objet d'investigations et d'actions correctives appropriées et suivies. Des mesures doivent être prises afin d'éviter la répétition des incidents. Cette activité doit faire l'objet de compte-rendus.

46. Les informations sont transmises, si nécessaire, à la personne responsable du service hospitalier. Dans ce but, un système de traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques doit être mis en place.

47. Un système permettant de vérifier la qualité des matières premières doit être mis en place. L'agrément d'un fournisseur doit comprendre une évaluation qui garantisse que la matière première respecte rigoureusement ses spécifications de qualité. Les matières premières, les articles de conditionnement et les auxiliaires de fabrication indispensables sont achetés auprès de fournisseurs approuvés.

ÉCHANTILLONS DE REFERENCE ET DE RESERVE

48. Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du médicament fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.

49. Des échantillons des matières premières, autres que les gaz, les solvants ou l'eau utilisée dans le processus de fabrication, doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée peut être écourtée si la période de stabilité du matériau indiquée dans les spécifications correspondantes est plus courte.

50. D'autres conditions peuvent être définies avec l'accord de l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et des produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage peut éventuellement poser des problèmes particuliers.

DISTRIBUTION

51. La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable pour les produits radiopharmaceutiques, à condition que le produit ne soit pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée.

GLOSSAIRE

Préparation

Manipulation et marquage radioactif de trousses avec un radionucléide élué de générateurs ou avec des précurseurs radioactifs, dans un hôpital. Les trousses, générateurs et précurseurs doivent avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché ou délivrée par l'Afssaps.

Fabrication

Production, contrôle de la qualité, libération et livraison de médicaments radiopharmaceutiques fabriqués à partir de la substance active et des matières premières.

Enceintes blindées (« Hot-Cells »)

Postes de travail blindés destinés à la fabrication et la manipulation de matières radioactives. Les enceintes blindées ne sont pas obligatoirement conçues comme des isolateurs.

Personne qualifiée

Comme indiqué dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE. Les responsabilités de la personne qualifiée sont détaillées dans la ligne directrice 16 (LD.16) de la partie I du présent guide.

LD.4 et LD 5 (Sans objet)

ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

PRINCIPE

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/83/CE (ci-dessous nommés « gaz médicinaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette annexe traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicinaux.

La limite entre la fabrication de la substance active et celle du médicament doit être clairement établie dans chaque dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Normalement, les étapes de production et de purification du gaz appartiennent au domaine de la fabrication de la substance active. Les gaz entrent dans le champ pharmaceutique à partir du premier stockage de gaz destiné à un usage pharmaceutique.

La fabrication des gaz substances actives doit être effectuée conformément aux exigences de la partie II de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

La fabrication des gaz médicinaux doit être effectuée conformément aux exigences de la partie I de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

Dans les cas exceptionnels de procédés en continu pour lesquels aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication du gaz substance active et celle du gaz médicinal, l'ensemble du procédé (depuis les matières premières de la substance active jusqu'au médicament produit fini) doit être considéré comme appartenant au domaine pharmaceutique. Ceci doit alors être clairement indiqué dans le dossier d'AMM.

L'annexe ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicinaux dans les établissements de santé, sauf si les opérations effectuées sont assimilées à des opérations de préparation ou de fabrication industrielles. Toutefois, certaines parties pertinentes de cette annexe peuvent servir de règles de base pour ces activités.

FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES

Les gaz substances actives peuvent être préparés par synthèse chimique ou être obtenus à partir de sources naturelles puis être si nécessaire soumis à des étapes de purification (comme c'est le cas, par exemple, dans les unités de séparation de l'air).

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II des exigences générales. Toutefois :

(a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (partie II chapitre 7) ne s'appliquent pas à la production de gaz substances actives par séparation de l'air (le fabricant doit néanmoins s'assurer que la qualité de l'air ambiant convient au procédé établi et que ses évolutions n'affectent pas la qualité du gaz substance active).

(b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (partie II point 11.5) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (partie II point 11.6) ne s'appliquent pas si les études initiales de stabilité ont été remplacées par des données bibliographiques (voir Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ; et

(c) les exigences relatives aux échantillons de référence et échantillons modèles (partie II point 11.7) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.

2. Lors de la production de gaz substances actives par un procédé en continu (séparation de l'air par exemple), les critères de qualité doivent faire l'objet d'une surveillance en continu. Les résultats de cette surveillance doivent être conservés de manière à permettre le suivi de leur évolution dans le temps.

3. En outre :

(a) les transferts et livraisons de gaz substances actives en vrac doivent être effectués conformément aux exigences applicables aux gaz médicinaux (points 19 à 21 de cette annexe) ;

(b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicinaux (points 22 à 37 de cette annexe), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II de ce guide.

FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

La fabrication des gaz médicinaux se déroule généralement en circuit fermé. La contamination du produit par l'environnement est donc minimale. Des risques de contamination (ou de contamination croisée par d'autres gaz) existent cependant en raison, notamment, de la réutilisation des récipients.

4. Les exigences applicables aux bouteilles s'appliquent de la même manière aux cadres de bouteilles (à l'exception du stockage et du transport sous abri).

Personnel

5. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicinaux doivent recevoir une formation appropriée aux BPF traitant spécifiquement de ce type de produits. Ils doivent être conscients des aspects critiques importants et des dangers potentiels que présentent ces produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.

6. Le personnel des sous-traitants prestataires dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicinaux (comme le personnel en charge de la maintenance des bouteilles ou robinets) doit être formé de façon appropriée.

Locaux et matériel

Locaux

7. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicinaux, et il ne doit y avoir aucun échange de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Des bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles de gaz non médicinaux peuvent cependant être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans les mêmes zones si les gaz concernés répondent aux mêmes spécifications que les gaz médicinaux et si les opérations de fabrication sont effectuées conformément aux BPF.

8. Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, contrôle et stockage se déroulent sans risque de confusion. Les locaux doivent être organisés afin de :

(a) disposer de zones distinctes et délimitées pour les différents gaz ;

(b) séparer et identifier de façon claire les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles se trouvant à différents stades du processus (exemples : « en attente de vérification », « en attente de remplissage », « quarantaine », « certifié », « refusé », « livraisons préparées »).

Les méthodes utilisées pour matérialiser ces degrés de séparation dépendent de la nature, de l'étendue et de la complexité de l'ensemble des opérations. Des marquages au sol, cloisons, barrières, panneaux, étiquettes ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

9. Les bouteilles / réservoirs patients vides triés ou de retour de maintenance, ainsi que les bouteilles / réservoirs patients remplis, doivent être stockés sous abri, protégés des intempéries. Les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles remplis doivent être stockés de manière à pouvoir être livrés dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils seront utilisés.

10. Des conditions particulières de conservation doivent être assurées conformément à l'AMM le requièrent (par exemple : mélanges de gaz pour lesquels un démélange survient en cas de gel).

Matériel

11. Les équipements doivent être conçus de manière à avoir l'assurance que le bon gaz est introduit dans le bon récipient. Il ne doit normalement pas y avoir de raccordement entre canalisations transportant des gaz différents. Si de telles connexions sont nécessaires (par exemple dans le cas d'équipements de remplissage de mélanges de gaz), la qualification doit apporter l'assurance qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée entre les différents gaz.

En outre, les rampes de remplissage doivent être munies de raccords spécifiques, qui peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales. L'utilisation sur le même site de remplissage de raccords correspondant à des normes différentes doit faire l'objet d'une attention particulière, de même que l'utilisation d'adaptateurs nécessaires dans certaines situations pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.

12. Les réservoirs cryogéniques fixes et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité définie de ce gaz. Cependant, les gaz médicinaux peuvent être stockés ou transportés dans les mêmes réservoirs cryogéniques fixes, récipients de stockage intermédiaire ou citernes mobiles que les mêmes gaz destinés à d'autres applications à condition que la qualité de ces derniers soit au moins égale à celle des gaz médicinaux et que les BPF soient appliquées. Dans de tels cas, une gestion des risques qualité doit être mise en place et documentée.

13. Une même installation alimentant des rampes de remplissage de gaz médicinal et de gaz non médicinal ne peut être acceptable que s'il existe une méthode validée prévenant tout reflux de la ligne de gaz non médicinal vers la ligne de gaz médicinal.

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicinaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes.

15. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge) ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicinaux. Des procédures doivent notamment décrire les mesures à prendre après toute intervention de réparation ou d'entretien ayant impliqué la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il doit être démontré préalablement à la remise en service de la ligne que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible d'affecter la qualité du produit fini. Les enregistrements doivent être conservés.

16. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne mobile est remise en service pour le transport de gaz médicinaux (après transport de gaz non médicinal dans les conditions mentionnées au point 12, ou après une opération d'entretien) doivent être décrites dans une procédure. Des contrôles analytiques doivent être effectués.

Documentation

17. Les données figurant dans les dossiers de lot doivent permettre d'assurer la traçabilité des étapes importantes des opérations de remplissage de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes :

(a) nom du produit ;

(b) numéro de lot ;

(c) date et heure de l'opération de remplissage ;

(d) identification de la (des) personne(s) en charge des étapes importantes (exemple : vide de ligne, réception, préparation avant remplissage, remplissage, etc.) ;

(e) référence(s) du (des) lots des gaz utilisé(s), tel(s) que mentionné(s) au point 22, et statut de ces gaz ;

(f) équipement utilisé (par exemple : rampe de remplissage) ;

(g) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles avant remplissage, numéros individuels d'identification et capacité en eau de ces récipients ;

(h) opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;

(i) paramètres clefs nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standards ;

(j) résultats des contrôles appropriés permettant de s'assurer que les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles ont été remplis ;

(k) un exemplaire d'étiquette de lot ;

(l) spécifications du produit fini et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;

(m) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles refusés, numéros individuels d'identification de ces récipients et motifs des refus ;

(n) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;

(o) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.

18. Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter un réservoir fixe d'établissement de santé doivent être conservés. Ces enregistrements doivent, selon les cas, inclure les éléments suivants :

(a) nom du produit ;

(b) numéro de lot ;

(c) identification du réservoir cryogénique fixe (ou de la citerne mobile) contenant le lot de gaz à l'étape de sa certification ;

(d) date et heure de l'opération de remplissage ;

(e) identification de la (des) personne(s) en charge du remplissage de ce réservoir cryogénique fixe (ou citerne mobile) ;

(f) référence de la citerne mobile (ou du réservoir cryogénique fixe) d'approvisionnement, référence du gaz ainsi livré si applicable ;

(g) tout détail pertinent concernant l'opération de remplissage ;

(h) spécifications du produit et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;

(i) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;

(j) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.

Production

Transferts et livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés

19. Depuis le premier réservoir de stockage, les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés selon des procédures validées rédigées afin d'éviter toute possibilité de contamination. Les lignes de transfert doivent être équipées de clapets anti-retour ou de tout autre système alternatif approprié. Les flexibles de connexion, tuyaux de raccordement et raccords doivent être balayés par le gaz concerné avant utilisation.

20. Les tuyaux de transfert utilisés pour le remplissage des réservoirs cryogéniques fixes et des citernes mobiles doivent être munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement de réservoirs cryogéniques fixes et de citernes mobiles non dédiés au même gaz doit être contrôlée de façon adéquate.

21. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.

Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.

Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles

22. Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.

23. Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.

24. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle positive avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.

25. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.

26. Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.

27. Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :

- quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
- après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
- chaque fois que le robinet est remplacé.

Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.

28. Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.

29. Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

30. Les vérifications avant remplissage doivent comporter :

(a) dans le cas des bouteilles, la vérification, selon une procédure définie, qu'il subsiste une pression résiduelle positive dans chacune d'entre elles ;

- si la bouteille est munie d'un robinet à pression résiduelle mais s'il ne semble pas subsister de pression résiduelle positive, le bon fonctionnement du robinet doit être contrôlé, et, s'il s'avère qu'il est déficient, la bouteille doit être envoyée en maintenance ;
- si la bouteille n'est pas munie d'un robinet à pression résiduelle, et s'il ne subsiste pas de pression résiduelle positive, la bouteille doit être écartée pour être soumise à des mesures supplémentaires afin de s'assurer qu'elle n'est pas contaminée par de l'eau ou d'autres contaminants ; celles-ci peuvent consister en un examen visuel interne suivi par un nettoyage selon une méthode validée ;

(b) la vérification que toutes les étiquettes de lot précédentes ont été retirées ;

(c) la vérification que toute étiquette produit abimée a été retirée et remplacée ;

(d) un examen visuel externe de chaque bouteille, réservoir cryogénique mobile et robinet afin de repérer déformations, brûlures à l'arc, débris ou autres dommages, ainsi que la présence d'huile ou de graisse ; un nettoyage doit si nécessaire être effectué ;

(e) la vérification du raccord de sortie du robinet de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile pour s'assurer qu'il correspond bien au gaz concerné ;

(f) la vérification de la prochaine date de contrôle du robinet (cas de robinets devant faire l'objet de contrôles périodiques) ;

(g) la vérification que tout contrôle des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles requis par la réglementation nationale ou internationale (exemple : épreuve hydraulique des bouteilles) a bien été effectué et est toujours valide ; et

(h) la vérification que chaque bouteille est peinte de la couleur décrite dans l'AMM (codes couleur des normes nationales / internationales en vigueur).

31. Un lot doit être défini pour les opérations de remplissage.

32. Les bouteilles retournées en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparées avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. Ces procédures, qui doivent comprendre des opérations de tirage au vide et / ou de purge, doivent être validées.

Note : Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar à 15°C (et valeurs équivalentes pour les autres pressions de remplissage).

33. Les réservoirs cryogéniques mobiles retournés en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparés avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. En particulier, les réservoirs cryogéniques mobiles sans pression résiduelle doivent être préparés selon une méthode validée.

34. Il importe de procéder à des vérifications appropriées pour garantir que chaque bouteille / réservoir cryogénique mobile a été correctement rempli.

35. Chaque bouteille remplie doit faire l'objet de contrôles de fuite par une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité (voir point 36). La méthode utilisée ne doit pas induire de risque de contamination au niveau du port de sortie du robinet, et le test doit être effectué, le cas échéant, après prélèvement pour contrôle de la qualité.

36. Après remplissage, les robinets des bouteilles doivent être munis de protections contre les contaminations. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles doivent être munis de systèmes de garantie d'inviolabilité.

37. Chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile doit être étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte.

38. Dans le cas de gaz médicinaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant remplissage ou directement dans les bouteilles), le procédé de mélange doit être validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

Contrôle de la qualité

39. Chaque lot de gaz médicinal (bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles, réservoirs fixes d'établissement de santé) doit être analysé selon les exigences du dossier d'AMM et être certifié.

40. Sauf dispositions différentes requises par l'AMM, le plan d'échantillonnage et les analyses à effectuer doivent, dans le cas des bouteilles, se conformer aux exigences qui suivent.

(a) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille doit être analysé (identité et dosage), par cycle de remplissage i.e. chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe.

(b) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille par cycle de remplissage continu doit être analysé (identité et dosage). A titre d'exemple, un cycle de remplissage continu peut correspondre à la production d'une équipe utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac pendant une période donnée.

(c) Dans le cas d'un gaz médicinal produit par mélange dans les bouteilles de deux gaz ou plus sur la même rampe, chaque composant doit être analysé (identité et dosage) dans chacune des bouteilles. En ce qui concerne les excipients éventuels, le contrôle de l'identité peut être réalisé sur une bouteille par cycle de remplissage sur rampe multi-bouteilles (ou par cycle de remplissage continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de remplissage automatisé et validé est mis en œuvre.

(d) Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples si le mélange de gaz est analysé en ligne en continu avant remplissage.

Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicinaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

Le contrôle de la teneur en eau doit être effectué sauf justification.

D'autres procédures d'échantillonnage et d'analyse procurant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent peuvent être justifiées.

41. Sauf si des dispositions différentes sont requises par l'AMM, les contrôles produits finis des réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Il ne peut être réalisé d'analyses par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir ont été maintenus.

42. Il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs fixes d'établissements de santé ou réservoirs patients), qui sont reremplis sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.

43. Sauf indication contraire, l'échantillothèque (échantillons de référence et échantillons modèles) n'est pas requise.

44. La mise en place de programmes de suivi des stabilités n'est pas requise dans les cas où les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (voir la « Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00 »).

Transport des gaz conditionnés

45. Les bouteilles remplies et les réservoirs patients doivent être protégés pendant leur transport de telle manière, notamment, qu'ils soient livrés aux clients dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils doivent être utilisés.

GLOSSAIRE

Bouteille

Récipient généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

Cadre de bouteilles

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

Citerne mobile

Récipient isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

Clapet anti-retour

Clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

Epreuve hydraulique

Contrôle effectué conformément aux réglementations nationales ou internationales afin de s'assurer que les récipients sous pression peuvent résister à des pressions allant jusqu'à celle de calcul de l'épaisseur minimale de leurs parois.

Gaz

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bars à + 50°C.

Gaz comprimé

Gaz qui, lors qu'il est conditionné sous pression pour le transport, est entièrement gazeux à toutes les températures au dessus de -50°C.

Gaz cryogénique

Gaz qui se liquéfie à 1,013 bar à des températures inférieures à -150°C.

Gaz liquéfié

Gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une température au dessus de -50°C.

Gaz médicinal

Tout gaz ou mélange de gaz répondant à la définition du médicament selon la directive 2001/83/CE.

Gaz substance active

Tout gaz destiné à être une substance active pour un médicament.

Impureté résiduelle théorique maximale

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le processus de prétraitement avant remplissage. Le calcul de l'impureté résiduelle théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et suppose que les gaz se comportent comme des gaz parfaits.

Mettre à l'air

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, en ouvrant le récipient / système à l'atmosphère.

Purger

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système par pressurisation avec le gaz concerné puis mise à l'air à 1,013 bar.

Rampe de remplissage

Equipement ou appareillage conçu pour permettre de vider et remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

Récipient

Un récipient est un réservoir cryogénique (réservoir fixe, citerne mobile ou tout autre type de réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre conditionnement en contact direct avec le gaz.

Réservoir cryogénique fixe

Récipient fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

Réservoir cryogénique mobile

Récipient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

Réservoir patient

Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

Robinet

Dispositif permettant d'ouvrir ou fermer des récipients.

Robinet à pression résiduelle positive

Robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

Séparation de l'air

Séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux par distillation fractionnée à températures cryogéniques.

Tirer au vide

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant la pression à une valeur inférieure à 1,013 bar par un système de mise sous vide.

Note : Les dispositions relatives aux réservoirs cryogéniques fixes situés dans des lieux dépendant d'établissements de santé s'appliquent également à ceux qui sont situés dans des lieux dépendant de structures dispensatrices d'oxygène à domicile.

ANNEXE 7 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

PRINCIPE

Compte tenu de leur nature souvent complexe et variable, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance particulière dans la fabrication des médicaments à base de plantes.

La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plantes[1] peut être une plante médicinale, une substance végétale[2] ou une préparation à base de plantes[2]. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/ préparation à base de plantes. Des informations détaillées sur la production agricole peuvent être nécessaires afin d'assurer une qualité reproductible de la substance végétale. La sélection des graines, la culture et les conditions de récolte sont des aspects importants de la qualité de la substance végétale et peuvent in fine avoir une influence sur la qualité du produit fini. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte sont fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) : « Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale » (appelée par son acronyme anglais GACP au sein de ce présent document).

Cette annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales, ou préparations à base de plantes.

---

[1] Dans toute l'annexe et sauf précision contraire, les termes « *médicaments / préparations à base de plantes* » incluent les médicaments traditionnels et les préparations à base de plantes

[2] Les termes « *substance végétale* » et « *préparation à base de plantes* », tels qu'ils sont définis dans la Directive 2004/24/CE sont considérés comme respectivement équivalents aux termes « *drogue végétale* » (monographie 1433) et « *préparation à base de drogues végétales* » (monographie 1434) de la Pharmacopée Européenne

Tableau illustrant l'application des Bonnes Pratiques à la fabrication des médicaments à base de plantes[3].

Activité	GACP[4]	Partie II du Guide BPF†	Partie I du Guide BPF†
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens ; collecte d'exsudats.			
Coupe et séchage des plantes, algues, champignons, lichens et exsudats. *			
Expression des plantes et distillation. **			
Division, traitement des exsudats, extraction des plantes, fractionnement, purification, concentration ou fermentation des substances végétales.			
Opérations ultérieures destinées à la mise en forme galénique (dont le conditionnement en tant que médicament).			

†*Note explicative.*

La classification BPF du matériel végétal dépend de l'utilisation qui en est faite par le titulaire de l'autorisation de fabrication. Il peut ainsi être classé comme une substance active, un produit intermédiaire ou un produit fini. Il est de la responsabilité du fabricant du médicament de s'assurer que la classification BPF appropriée est appliquée.

* Les fabricants doivent s'assurer que ces opérations sont effectuées conformément aux enregistrements et autorisations de mise sur le marché. Pour les étapes initiales ayant lieu en extérieur, et selon ce qui est justifié par l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché, les GACP sont applicables. Les BPF s'appliquent aux étapes ultérieures de coupe et de séchage.

** Dans le cas où il est nécessaire – d'un point de vue du maintien de la qualité du produit dans les limites des spécifications approuvées – que les opérations d'expression des plantes et de distillation fassent partie intégrante de la récolte, il est acceptable qu'elles soient effectuées en extérieur, à condition que la culture soit conforme aux GACP. Cette possibilité doit cependant être considérée comme exceptionnelle, et donc justifiée dans les dossiers d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne les opérations effectuées en extérieur, il convient de s'assurer d'une documentation, d'un contrôle et d'une validation appropriés, selon les principes des BPF. Les autorités réglementaires peuvent effectuer des inspections BPF de ces activités afin d'en évaluer la conformité.

[3] Ce tableau développe en détail la section végétale du Tableau I dans la partie II du guide BPF

[4] Tel que publié par l'Agence européenne du médicament EMA

LOCAUX ET MATERIEL

Zones de stockage

1. Les substances végétales doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit disposer d'un équipement de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux – spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour empêcher :

- la prolifération de ces animaux et des micro-organismes introduits avec la substance végétale ;
- la fermentation ou la croissance des moisissures ;
- les contaminations croisées.

Différentes zones fermées doivent être utilisées pour les substances végétales en quarantaine et pour celles qui sont déjà acceptées.

2. La zone de stockage doit être bien ventilée et les contenants doivent être disposés de manière à permettre à l'air de circuler librement.

3. Une attention particulière doit être accordée à la propreté et à l'entretien des zones de stockage, notamment lorsque de la poussière est générée.

4. Le stockage des substances végétales et des préparations à base de plantes peut nécessiter des conditions spéciales d'humidité, de température ou de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et surveillées.

Zone de production

5. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières – telles, par exemple, une extraction d'air, des locaux dédiés, etc. – doivent être mises en œuvre durant les opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange ou d'autres opérations sur les substances végétales et les préparations à base de plantes qui seraient susceptibles de générer des poussières.

Matériel

6. Les équipements, les matériels filtrants, etc. utilisés au cours du procédé de fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction afin d'empêcher toute libération ou absorption indésirable de substance susceptible d'avoir un impact sur le produit.

DOCUMENTATION

Spécifications pour les matières premières

7. Les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché ou aux enregistrements. Une documentation complète sur les audits des fournisseurs de matières premières d'origine végétale, effectués par ou au nom du fabricant de médicaments à base de plantes, doit être disponible. Ces informations relatives à la substance active sont en effet fondamentales à la qualité de la matière première. Le fabricant doit s'assurer que les fournisseurs de la substance/ préparation à base de plantes sont en conformité avec les GACP.

8. Pour répondre aux exigences relatives aux spécifications décrites dans le chapitre 4 du guide des BPF, la documentation pour les substances végétales / préparations à base de plantes doit comporter :

- le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots (genre, espèce, sous-espèce / variété et auteur, e.g. Linné), ainsi que d'autres informations importantes si nécessaire telles le nom du cultivar et le chémotype ;
- les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine, et le cas échéant, culture, période et procédures de récolte/ cueillette, pesticides éventuels utilisés, contamination radioactive possible, etc.) ;
- la partie(s) utilisée (s) de la plante ;
- le système de séchage utilisé le cas échéant ;
- la description de la substance végétale et de ses caractéristiques macro et microscopiques ;
- les tests d'identification appropriés portant, s'il y a lieu, sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou les traceurs. De plus, des tests discriminants spécifiques sont requis pour les substances végétales susceptibles d'être altérées/ substituées. Un spécimen authentique de référence doit être disponible à des fins d'identification ;
- la teneur en eau des substances végétales, déterminée conformément à la Pharmacopée européenne ;
- le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue, ou, s'il y a lieu, des traceurs ainsi que les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par des pesticides et les limites admises (conformément aux méthodes de la Pharmacopée européenne, ou en leur absence, à une méthode validée appropriée, sauf justification contraire) ;
- les contrôles pour détecter les éventuelles contaminations fongiques et/ ou microbiennes, y compris les aflatoxines, et autres mycotoxines, les infestations parasitaires et limites admises, selon ce qui est approprié ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques, ainsi que les contaminants et produits de falsification éventuels, le cas échéant ;
- les essais de recherche de matières étrangères, le cas échéant ;
- et tout autre essai supplémentaire exigé par la monographie générale sur les substances végétales de la Pharmacopée européenne, ou, le cas échéant, la monographie spécifique à la substance végétale.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique et/ ou microbienne ou toute autre infestation doit être documenté. Les spécifications et procédures doivent être disponibles et inclure des données sur le traitement, les contrôles et les limites de résidus.

Instructions relatives au traitement

9. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part décrire les différentes opérations effectuées sur la substance végétale – comme, par exemple, le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage – et, d'autre part indiquer le temps et les températures de la phase de séchage ainsi que les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments et des particules.

10. En particulier, des instructions et des enregistrements doivent permettre de s'assurer que chaque contenant de substances végétales est soigneusement examiné afin de détecter toute altération/ substitution ou présence de matière étrangère – telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties ou excréments d'animaux, des pierres, du sable, etc.– de rouille et de signes de décomposition.

11. Les instructions relatives au traitement doivent aussi décrire le tamisage de sécurité – ou tout autre méthode utilisée pour éliminer les matières étrangères – et les procédures adéquates mises en œuvre pour le nettoyage/ la sélection des plantes ou matières végétales brutes préalablement au stockage de la substance végétale approuvée ou à la fabrication.

12. En ce qui concerne la fabrication d'une préparation à base de plantes, les instructions doivent comporter des indications relatives au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des méthodes utilisées.

CONTROLE DE LA QUALITE

Echantillonnage

13. Etant donné que les plantes médicinales/ substances végétales sont par nature hétérogènes, leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant l'expertise nécessaire. Chaque lot doit être identifié par la documentation qui s'y rapporte.

14. Un échantillon de référence de la plante ou de la matière végétale brute est nécessaire, notamment dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ou bien dans une autre Pharmacopée d'un Etat membre. Les échantillons de la plante ou de la matière végétale brute non pulvérisée sont requis dans le cas où des poudres soient mises en œuvres.

15. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent avoir une expertise et une expérience spécifiques au regard des substances végétales, des préparations à base de plantes et / ou des médicaments à base de plantes afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et de déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations, l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.

16. L'identité et la qualité des substances végétales, des préparations à base de plantes et des médicaments à base de plantes doivent être contrôlées en conformité avec les orientations européennes actuelles pertinentes relatives à la qualité et aux spécifications des médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes, et le cas échéant, avec les monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne.

LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

PRINCIPE

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Note : l'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 11 à 14) du guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cette ligne directrice donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.

PERSONNEL

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :

- les plans d'échantillonnage,
- les procédures écrites d'échantillonnage,
- les techniques et le matériel de prélèvement,
- les risques de contamination croisée,
- les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles,
- l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
- l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

MATIÈRES PREMIÈRES

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.

3. Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique,
- le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières,
- les conditions de production et de contrôle des matières premières,
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit,

- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
- des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.

4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage

LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES

PRINCIPE

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour éviter tout type de contamination.

LOCAUX ET MATÉRIEL

1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré.

2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus s'accumulent et contribuent à la prolifération microbienne.

3. L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau choisi pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

PRODUCTION

4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.

5. La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.

6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.

7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air.

8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions etc..., au cours du remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de remplissage, après chaque interruption et à la fin du processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité.

9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.

LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE

PRINCIPE

La fabrication de médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse requiert des dispositions particulières eu égard à la nature même de cette forme pharmaceutique. Elle doit se dérouler dans des conditions garantissant un degré de contamination microbienne et particulaire faible. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le ces des suspensions, l'homogénéité du produit est également importante.

GÉNÉRALITÉS

1. Deux méthodes générales de fabrication et de remplissage sont actuellement utilisées :

a. le système à deux étapes (remplissage sous pression). Le principe actif est en suspension dans un propulseur à point d'ébullition élevé, la dose est introduite dans le récipient, la valve est sertie et le propulseur à point d'ébullition moins élevé est injecté par le tuyau de la valve afin d'obtenir le produit fini. La suspension du principe actif dans le propulseur est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation ;

b. le système à une étape (remplissage à froid). Le principe actif est mis en suspension dans un mélange de propulseurs et maintenu soit sous haute pression et à basse température, soit sous haute pression ou à basse température. La suspension est introduite directement dans le récipient en une seule opération.

LOCAUX ET MATÉRIEL

2. La fabrication et le remplissage doivent être effectués, dans la mesure du possible, en système fermé.

3. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré et doit au minimum être conforme aux exigences de la classe d'air D ; son accès doit se faire par des sas.

PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

4. Les valves doseuses pour préparations pressurisées en aérosol sont des articles dont la fabrication est plus complexe que celle de la plupart des autres accessoires pharmaceutiques. Les spécifications, l'échantillonnage et les essais doivent être adaptés à cette situation. L'audit du système d'assurance de la qualité chez le fabricant de valves revêt une importance particulière.

5. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquides ou gazeux) doivent être filtrés en vue de retenir des particules dont la taille est supérieure à 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant le remplissage.

6. Les récipients et les valves doivent être nettoyés selon une procédure validée conforme à la destination du produit pour garantir l'absence de contaminants, qu'ils soient d'origine microbiologique ou qu'il s'agisse d'auxiliaires de fabrication (par exemple des lubrifiants). Après le nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions doivent être prises en vue de ne pas introduire de contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients arrivant au niveau de la chaîne de remplissage doivent soit être propres, soit être nettoyés juste avant le remplissage.

7. Des précautions doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage pendant tout le processus.

8. Dans le cas d'une fabrication en deux étapes, il est indispensable de faire en sorte que les deux remplissages soient de poids correct en vue d'obtenir la composition désirée. Dans ce but, le contrôle systématique du poids à chaque étape est souvent souhaitable.

9. Après le remplissage, des contrôles doivent permettre de garantir l'absence de fuite. Tout contrôle de fuite doit être effectué de façon à éviter le développement de contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.

ANNEXE 11 : SYSTÈMES INFORMATISÉS

PRINCIPE

Cette annexe s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités.

L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus.

GENERALITES

1. Gestion du risque

La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé.

2. Personnel

Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.

3. Fournisseurs et prestataires de services

3.1. Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire.

3.2. La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.

3.3. La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues.

3.4. Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF.

PHASE DU PROJET

4. Validation

4.1. La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque.

4.2. La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation.

4.3. Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible.

Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les pré-requis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.

4.4. Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.

4.5. L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate.

4.6. En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.

4.7. L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée.

4.8. Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration.

PHASE OPERATIONNELLE

5. Données

Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques.

6. Contrôle d'exactitude

Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque.

7. Stockage des données

7.1. Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.

7.2. Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.

8. Sorties imprimées

8.1. Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement.

8.2. Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale.

9. Traçabilité des modifications

Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière.

10. Maîtrise des changements et de la configuration

Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie.

11. Evaluation périodique

Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation.

12. Sécurité

12.1. Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.

12.2. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.

12.3. La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.

12.4. Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure.

13. Gestion des incidents

Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives.

14. Signature électronique

Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

a- avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;

b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;

c- comprendre l'heure et la date de leur application.

15. Libération des lots

Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots. De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique.

16. Continuité opérationnelle

Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés.

17. Archivage

Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée.

GLOSSAIRE

Application

Logiciel installé sur une plateforme ou un équipement défini(e) et fournissant une fonction spécifique.

Cycle de vie

Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance.

Détenteur du processus

Personne responsable du processus opérationnel.

Détenteur du système

Personne responsable de la disponibilité et de la maintenance d'un système informatisé, ainsi que de la sécurité des données conservées par le système.

Infrastructure informatique

Ensemble des équipements et logiciels, tels que des logiciels réseau et des systèmes d'exploitation, permettant le bon fonctionnement de l'application.

Logiciel standard du commerce

Logiciel disponible dans le commerce et conçu pour être utilisé par un large spectre d'utilisateurs.

Système informatisé sur mesure ou personnalisé

Système informatisé conçu de manière unique afin de convenir à un processus spécifique.

Tiers

Entités qui ne sont pas sous la responsabilité directe du détenteur de l'autorisation de fabrication et/ou d'importation.

LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS

Note : le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.

INTRODUCTION

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments et le traitement des produits sanguins.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : l'irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayons bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma : deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

(i) traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixés autour de la source de rayonnement et ne peut-être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active ;

(ii) traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

Irradiation par faisceau électronique : un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui balaie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

RESPONSABILITÉS

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant "pharmaceutique" ou en sous traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation (sous-traitant) ; ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.

2. Le fabricant "pharmaceutique" est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose requise par le fabricant "pharmaceutique".

3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

DOSIMÉTRIE

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres.La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.

5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.

6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.

7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure et le taux d'irradiation.

8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

VALIDATION DU PROCÉDÉ

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détail dans la note explicative sur "l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments".

10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.

11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :

a) la description de l'emballage du produit ;

b) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée ;

c) la disposition des conteneurs pour irradiation autour de la source (traitements par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;

d) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit (et la dosimétrie de routine associée) ;

e) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;

f) les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions etc...

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit au moins inclure les points e) et f) de la description du procédé d'irradiation.

ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION

Généralités

12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne de manière infaillible dans les limites prédéterminées lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé. Dans le cadre de la présente ligne directrice, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.

13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :

a) conception ;

b) répartition de la dose ;

c) documentation ;

d) exigence d'un nouvel essai de mise en service.

Irradiateurs gamma

Conception

14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :

a) l'activité et la configuration de la source ;

b) la distance entre la source et le conteneur ;

c) la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeurs ;

d) la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.

15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.

16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

Répartition de la dose

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.

18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1m x 1m x 0,5m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.

19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour des paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de changement donnés.

20. Pour une répartition parfaite de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.

21. La dose observée minimale, mesurée par des dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise,doit être établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.

22. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants et être contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Irradiateurs par faisceau électronique

Conception

23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :

a) les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;

b) la vitesse du convoyeur ;

c) la composition et la densité du produit ;

d) la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit ;

e) la distance qui sépare la fenêtre de sortie du récipient.

24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

Contrôle de la répartition de la dose

25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres doivent être placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe également de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette ligne directrice.

26. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants, être contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Nouvel essai de mise en service

27. Il doit être procédé à un nouvel essai de mise en service lorsqu'une modification apportée à l'irradiateur risque d'avoir une incidence sur la répartition de la dose reçue par le conteneur pour irradiation (par exemple le remplacement des barres de combustible). L'ampleur du nouvel essai dépend de l'importance de la modification survenue dans l'irradiateur ou de la charge effective. En cas de doute, il faut procéder à un nouvel essai de mise en service.

LOCAUX

28. Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds.

Toute éventuelle contamination des produits par des radio nucléides émanant de la source doit être exclue.

TRAITEMENT

29. Les récipients d'irradiations doivent être conditionnés conformément au(x) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.

30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients doit être contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur doit avoir été établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.

31. Des détecteurs de rayonnements doivent servir à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne doivent pas constituer le seul moyen de différenciation utilisé ni servir à indiquer le bon déroulement des opérations.

32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traitées dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.

33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord de la personne qui exploite le médicament est nécessaire à l'opération doit se dérouler dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation doivent être notifiées à la personne qui exploite le médicament si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.

34. Les produits non irradiés doivent à tout moment être isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (31.) et la conception correcte des locaux (28.) contribuent notamment à cet objectif.

Irradiateurs gamma

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres doivent être placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.

36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres doivent au moins être exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.

37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage doit être placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur doit être continuellement contrôlée et enregistrée.

38. Dans les modes de traitement par lots, des déplacements de la source et les temps d'exposition doivent être contrôlés et enregistrés pour chaque lot.

39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou de la vitesse du convoyeur doivent pouvoir s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse doit être enregistrée et respectée.

Irradiateurs par faisceau électronique

40. Un dosimètre doit être placé sur chaque conteneur.

41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, lesdites variables doivent être contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

DOCUMENTATION

42. Les quantités des produits reçus, irradiés et expédiés doivent concorder entre elles et correspondre aux documents qui les accompagnent. Toute erreur doit être rapportée et comprise.

43. L'exploitant de l'installation d'irradiation doit certifier par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.

44. Des dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation doivent être vérifiés et signés par un responsable désigné puis conservés. L'exploitant de l'installation et la personne qui exploite le médicament doivent convenir de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.

45. La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation doit être conservée pendant un an au-delà de la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE

46. Le contrôle microbiologique doit être assuré sous la responsabilité du fabricant "pharmaceutique". Il peut inclure un contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué et un contrôle du produit préalable à l'irradiation comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE 13 : LIGNES DIRECTRICES RELATIVES AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 63, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement (UE) n°536/2014[1].

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'inspection[2] 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/CE[3] 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

---

[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 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.

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 a 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 connaitre 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.

ANNEXE 14 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS

GLOSSAIRE

Sang

Le sang – [tel que défini à l'article 3 a) de la directive 2002/98/CE] —désigne le sang total prélevé chez un donneur et transformé à des fins, soit de transfusion, soit de fabrication.

Composant sanguin

Un composant sanguin – [tel que défini à l'article 3 b) de la directive 2002/98/CE] – désigne un composant thérapeutique du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes, plasma) qui peut être obtenu par différentes méthodes.

Etablissement de transfusion sanguine

Un établissement de transfusion sanguine désigne toute structure ou tout organisme responsable de tout aspect de la collecte et du contrôle du sang humain ou des composants sanguins, quel que soit l'usage auquel ils sont destinés, et de leur préparation, leur conservation et leur distribution lorsqu'ils sont destinés à la transfusion. Si cette définition ne s'applique pas aux dépôts de sang hospitaliers, elle concerne en revanche également des centres effectuant des aphérèses de plasma.

Produit sanguin

Un produit sanguin – [tel que défini à l'article 3 c) de la directive 2002/98/CE] – désigne tout produit thérapeutique dérivé du sang ou du plasma humain.

Fractionnement, laboratoire de fractionnement

Le fractionnement correspond au procédé de fabrication dans un établissement (laboratoire de fractionnement) au cours duquel les composants du plasma sont séparés/purifiés par diverses méthodes physiques et chimiques, telles que, par exemple, la précipitation et la chromatographie.

Lignes directrices de bonnes pratiques[1]

Les lignes directrices de bonnes pratiques donnent l'interprétation des normes et spécifications communautaires applicables aux systèmes de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, tels qu'établis par l'Annexe de la Directive 2005/62/CE.

Médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, tels que définis au 10) de l'article 1 de la directive 2001/83/CE, sont des médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés.

[1] au moment de la publication de la présente annexe, l'adoption du guide des bonnes pratiques par la commission européenne était encore en attente

Plasma pour fractionnement

Le plasma pour fractionnement est la fraction liquide du sang humain restant après séparation des éléments figurés du sang recueilli sur un anticoagulant, ou séparée par filtration continue ou centrifugation du sang rendu incoagulable durant une procédure d'aphérèse. Ce plasma pour fractionnement est destiné à la fabrication de médicaments dérivés du plasma, en particulier l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine, selon ce qui est précisé au sein de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) « *Plasma Master File*» (0853).

Plasma Master File (PMF)

Un Plasma Master File, tel que défini dans la Directive 2001/83/CE (Annexe I, Partie III, N° 1.1.a) transposée dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé est une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Elle fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants des excipients et des substances actives faisant partie du plasma, des médicaments ou des dispositifs médicaux dérivés.

Préparation[2]

Selon la terminologie de la directive 2005/62/CE, la préparation désigne « *toute opération* concourant *à l'élaboration d'un composant sanguin réalisée entre la collecte du sang et la délivrance d'un composant sanguin* », telle, par exemple, la séparation et la congélation des composants sanguins. Ce terme est également utilisé au sein de la présente annexe pour qualifier les opérations spécifiques au plasma devant être utilisé pour le fractionnement et effectuées par un établissement de transfusion sanguine.

Personne qualifiée

La personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

Personne responsable

La personne responsable est la personne à laquelle il est fait référence à l'article 9 de la directive 2002/98/CE transposé aux articles L. 1222-2 et R. 1222-9-1 à R. 1222-9-5 du code de la santé publique.

Programme de fractionnement sous contrat pour des pays tiers

Il s'agit d'un fractionnement sous contrat, par un laboratoire de fractionnement / fabricant établi dans l'UE/EEE, utilisant une matière première provenant de pays tiers et fabriquant des produits non destinés au marché de l'UE/EEE.

---

[2] Ce terme fait conjointement référence aux définitions de préparations primaire et secondaire (ou transformation) telles que définies dans la décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du Code de la Santé Publique (CSP).

1. CHAMP D'APPLICATION

1.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, fractionnés ou importés dans l'UE/EEE, relèvent des dispositions de cette présente annexe. Il en est de même pour les matières premières (par exemple le plasma humain) de ces produits ainsi que pour les dérivés stables du sang ou du plasma humains (par exemple, l'albumine) qui sont incorporés dans des dispositifs médicaux.

1.2. Les exigences spécifiques des BPF pour la préparation, la conservation et le transport du plasma humain utilisé pour fractionnement et pour la fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain sont stipulées au sein de la présente annexe.

1.3. L'annexe traite également des dispositions spécifiques applicables aux matières premières importées de pays tiers et aux programmes de fractionnement sous contrat pour des pays tiers.

1.4. Cette annexe ne s'applique pas aux composants sanguins destinés à la transfusion.

2. PRINCIPES

2.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains (et leurs substances actives utilisées comme matières premières) doivent êtres conformes aux principes et lignes directrices des présentes BPF ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché correspondante (article L. 5121-8 du code de la santé publique). Ils sont considérés comme des médicaments biologiques et les matières premières comprennent des substances biologiques, telles que des cellules ou des fluides – incluant le sang ou le plasma – d'origine humaine (Directive 2001/83/CE annexe I partie I n° 3.2.1.1 b) transposée à la partie I point 3.2.1.1 b) de l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé). Certaines spécificités s'expliquent par la nature biologique des matières de départ. Par exemple, les agents transmettant des maladies, notamment les virus, peuvent contaminer ces matières. La qualité et la sécurité de ces produits reposent donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures subséquentes de fabrication qui incluent les contrôles des marqueurs infectieux, l'élimination et l'inactivation des virus.

2.2. En principe, les substances actives utilisées comme matières premières pour les médicaments doivent êtres conformes aux principes et lignes directrices des présentes BPF (voir 2.1). Pour les matières premières dérivées du sang et du plasma humains, les exigences pour la collecte et les contrôles définies dans la directive 2002/98/CE transposée dans les principes des bonnes pratiques prévues à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique doivent être respectées. La collecte et le contrôle doivent être effectués conformément à un système de qualité approprié, pour lequel les normes et les spécifications sont définies par l'annexe de la directive 2005/62/CE transposée dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et interprétées par les lignes directrices de bonnes pratiques telles que définies dans le glossaire. Par ailleurs, les exigences posées par la directive 2005/61/CE relatives à la traçabilité et à la notification des réactions et incidents indésirables graves du donneur au receveur et transposées à l'article L. 1221-13 du code de la santé publique s'appliquent. De plus, les monographies de la Pharmacopée européenne doivent être respectées (article L. 5112-1 du code de la santé publique).

2.3. La matière première pour la fabrication des médicaments dérivés du sang et du plasma humains importée de pays tiers et destinés à être utilisés ou distribués dans l'UE/EEE doit satisfaire à des exigences équivalentes :

- aux normes et aux spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, telles que définies par la directive 2005/62/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique ;
- en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves, telles que définies par la directive 2005/61/CE transposées à l'article L.1221-13 du code de la santé publique ;
- aux exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins, telles que définies par la directive 2004/33/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.

2.4. Dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la matière première importée de pays tiers doit être conforme aux exigences de qualité et de sécurité prévus par la directive 2002/98/CE transposées dans les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et à l'annexe V de la directive 2004/33/CE . Les activités conduites au sein de l'UE/EEE doivent être totalement conformes aux BPF. Les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, définies dans la Directive de la Commission 2005/62/CE, doivent être prises en compte. Il en est de même pour les exigences en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves mentionnées dans la directive 2005/61/CE ainsi que pour les lignes directrices et les recommandations pertinentes de l'OMS listées dans l'addendum.

2.5. Pour toutes les étapes ultérieures intervenant après la collecte et le contrôle (par exemple, la préparation – dont la séparation –, la congélation, la conservation et le transport vers le fabricant), les exigences de la réglementation française transposant la Directive 2001/83/CE s'appliquent et ces opérations doivent donc être effectuées conformément aux principes et lignes directrices des présentes BPF. Ces activités doivent normalement être exécutées sous la responsabilité d'une personne qualifiée et dans un établissement pharmaceutique autorisé en application de l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Lorsque des étapes de préparation spécifiques liées au plasma pour fractionnement ont lieu dans un établissement de transfusion sanguine, la nomination d'une personne qualifiée peut cependant ne pas être adéquate, compte tenu de la présence et des responsabilités incombant à la Personne Responsable. Afin de tenir compte de cette situation particulière et de s'assurer que les responsabilités légales de la personne qualifiée sont correctement définies, le laboratoire de fractionnement/fabricant pharmaceutique doit établir un contrat avec l'établissement de transfusion sanguine, conformément au chapitre 7 des présentes BPF. Celui-ci doit clairement établir les responsabilités et exigences détaillées applicables à chaque partie. La Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine et la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement/fabricant (voir 3.5) doivent être impliquées dans l'élaboration de ce contrat. La personne qualifiée doit s'assurer que des audits sont effectués afin de confirmer que l'établissement de transfusion sanguine respecte le contrat.

2.6. Les exigences spécifiques de documentation et autres dispositions relatives à la matière de départ des médicaments dérivés du plasma sont définies au sein du Plasma Master File.

3. GESTION DE LA QUALITE

3.1. La gestion de la qualité doit couvrir toutes les étapes, depuis la sélection du donneur jusqu'à la livraison du produit fini. Il doit être fait référence aux principes des bonnes pratiques prévus par la directive 2005/61/CE et transposés dans les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique pour la traçabilité jusqu'à, et y compris, la livraison du plasma au laboratoire de fractionnement, et par la directive 2005/62/CE pour toutes les étapes concernant la collecte et le contrôle du sang et du plasma humains utilisés pour la fabrication de médicaments.

3.2. Le sang ou le plasma utilisé comme matériel de départ pour la fabrication de médicaments doit être collecté par des établissements de transfusion sanguine et être contrôlé par des laboratoires qui appliquent des systèmes de qualité conformes aux principes des bonnes pratiques prévus par la directive 2005/62/CE et transposés dans les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique et qui sont autorisés par une autorité nationale compétente et soumis à des inspections régulières. Les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doivent être notifiés à l'autorité de l'Union Européenne compétente par le fabricant.

3.3. Si du plasma est importé de pays tiers, il ne doit être approvisionné qu'à partir de fournisseurs approuvés (par exemple, des établissements de transfusion sanguine, y compris lorsqu'il s'agit de leurs dépôts externes). Ces fournisseurs doivent être désignés dans les spécifications pour les matières de départ – telles que définies par le laboratoire de fractionnement / fabricant – et être acceptés par une autorité compétente de l'UE/EEE (par exemple, suite à une inspection) et par la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement dans l'UE/EEE. La certification et la libération du plasma (plasma pour fractionnement) comme matière première sont mentionnés en section 6.8.

3.4. La qualification du fournisseur, incluant les audits, doit être effectuée par le laboratoire de fractionnement / fabricant du produit fini en accord avec des procédures écrites. La requalification des fournisseurs doit être réalisée à intervalles réguliers fondée sur une approche basée sur le risque.

3.5. Le laboratoire de fractionnement/ fabricant du produit fini doit établir des contrats écrits avec les établissements de transfusion sanguine fournisseurs. Les aspects clés suivants doivent être a minima traités :

- la définition des obligations et responsabilités respectives ;
- les exigences en matière de système de qualité et de documentation ;
- les critères de sélection des donneurs et les contrôles ;
- les exigences pour la séparation du sang en composants sanguins/ plasma ;
- la congélation du plasma ;
- la conservation et le transport du plasma ;
- la traçabilité et les informations post-dons / collectes (les effets indésirables y étant inclus).

Les résultats des contrôles de toutes les unités fournies par l'établissement de transfusion sanguine doivent être mis à disposition du laboratoire de fractionnement/ fabricant du médicament. De plus, toute étape de fractionnement sous-traitée doit faire l'objet d'un contrat écrit.

3.6. Un système formalisé de maîtrise des changements doit être mis en place afin deplanifier, évaluer et documenter tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité. L'impact potentiel des changements proposés doit être évalué. La nécessité d'un contrôle et d'une validation supplémentaires, notamment en ce qui concerne l'inactivation virale et les étapes d'élimination, doit être déterminée.

3.7. Une stratégie de sécurité appropriée doit être mise en place afin de limiter le risque provenant d'agents infectieux et d'agents infectieux émergents. Cette stratégie doit impliquer une évaluation du risque qui :

- définit une durée de maintien en stock (durée de quarantaine interne) avant la mise en production du plasma, afin de sécuriser le plasma en permettant d'exclure les unités concernées par une enquête rétrospective[3] ;
- prenne en compte tous les aspects de réduction de la charge virale et/ou les contrôles pour les agents infectieux ou leurs marqueurs ;
- prenne en compte les capacités de réduction de la charge virale, la taille du mélange et les autres aspects pertinents des procédés de fabrication.

4. TRAÇABILITE ET MESURES POST-DON

4.1. Un système de traçabilité doit être mis en place pour chaque don, depuis le donneur et le don, par exemple depuis l'établissement de transfusion sanguine, jusqu'au lot du médicament, et vice versa.

4.2. Les responsabilités en matière de traçabilité du produit doivent être définies (il ne doit y avoir aucune lacune) :

- du donneur et du don réalisé au sein de l'établissement de transfusion sanguine jusqu'au laboratoire de fractionnement (cela relève de la responsabilité de la Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine) ;
- du laboratoire de fractionnement au fabricant de médicaments ou de toute autre infrastructure secondaire, que ce soit un fabricant d'un médicament ou d'un dispositif médical (cela relève de la responsabilité de la personne qualifiée).

4.3. Les données complètes de traçabilité doivent être conservées pendant au moins trente ans, conformément aux principes des bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.

4.4. Les contrats (cf. 3.5) entre les établissements de transfusion sanguine (incluant les laboratoires de contrôle) et le laboratoire de fractionnement/ fabricant doivent permettre de s'assurer que la traçabilité et les mesures post-don couvrent la totalité de la chaîne, depuis la collecte du plasma jusqu'à l'ensemble des fabricants responsables de la libération des produits finis.

4.5. Les établissements de transfusion sanguine doivent notifier au laboratoire de fractionnement/ fabricant tout incident susceptible d'avoir un impact sur la qualité ou la sécurité du produit, y compris en ce qui concerne les effets et incidents indésirables mentionnés à l'annexe II partie A et à l'annexe III partie A de la directive 2005/61/CE et transposées à l'article R. 1221-49 du code de la santé publique. Il en est de même pour toute information pertinente trouvée a posteriori de la sélection du donneur ou

[3] dons de plasmas conservés pendant une période définie (sur une base nationale ou européenne) afin de pouvoir les exclure de la production si un don provenant d'un donneur à haut risque se révèle positif à un test pendant cette période

de la libération du plasma (par exemple les informations post-don issues des enquêtes rétrospectives). Lorsque le laboratoire de fractionnement/ fabricant est situé dans un pays tiers, les informations doivent être transmises au fabricant responsable de la libération dans l'UE/EEE des produits fabriqués à partir du plasma concerné. Dans ces deux cas, et si cela s'avère pertinent au regard de la qualité ou de la sécurité du produit fini, ces informations doivent être transmises à l'autorité compétente responsable[4] du laboratoire de fractionnement / fabricant.

4.6. La procédure de notification, décrite en 4.5, s'applique également lorsqu'une inspection d'un établissement de transfusion sanguine entraîne le retrait d'une licence/ d'un certificat/ d'un agrément existant.

4.7. La gestion des informations post-don doit être décrite au sein de procédures standardisées et prendre en compte les obligations et processus de déclaration aux autorités compétentes. Les mesures post-don doivent être disponibles, conformément à ce qui est décrit au sein de la « Note explicative relative aux médicaments dérivés du plasma » (version actuelle, telle qu'adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du Médicament[5].

5. LOCAUX ET EQUIPEMENTS

5.1. Afin de minimiser le risque de contamination microbiologique ou d'introduction de substances étrangères dans les pools de plasmas, la décongélation et le mélange des unités de plasma doivent être réalisés dans une zone propre de classe D a minima (cf. annexe 1 du guide des BPF). Il convient d'utiliser une tenue vestimentaire appropriée ; le port d'un masque et de gants est également requis. Les conditions applicables aux zones d'atmosphère contrôlée pour toutes les autres manipulations non effectuées en système clos doivent être conformes aux exigences de l'annexe 1 des BPF.

5.2. Un contrôle environnemental doit être régulièrement effectué, notamment pendant l'ouverture des poches de plasma et durant les procédés ultérieurs de décongélation et de mélange. Cela doit être mis en œuvre conformément à l'annexe 1 des présentes BPF. Les limites d'acceptation doivent être précisées.

5.3. Dans le cadre de la production des médicaments dérivés du plasma, des procédures appropriées d'inactivation ou d'élimination des virus sont utilisées, et des mesures doivent être prises afin de prévenir la contamination croisée des produits traités avec les produits non traités. Des locaux dédiés et distincts doivent être utilisés pour les étapes de fabrication postérieures au traitement d'inactivation virale.

5.4. La validation des méthodes utilisées pour l'élimination ou l'inactivation des virus ne doit pas être réalisée dans les installations de production, afin d'éviter tout risque de contamination de la fabrication de routine par les virus utilisés par la validation. Celle- ci doit être mise en œuvre selon la note explicative « Etudes de validation : conception, apport et interprétation des études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus » (version actuelle, adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du Médicament[6].

---

[4] Selon ce qui est mentionné dans la Directive 2001/83/CE

[5] Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/269/95

[6] Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/269/95

6. FABRICATION

Matière première

6.1. La matière première doit être conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables de la Pharmacopée européenne et à celles figurant dans le dossier correspondant d'autorisation de mise sur le marché (incluant le Plasma Master File). Ces spécifications doivent être décrites au sein du contrat écrit (voir 3.5) liant l'établissement de transfusion sanguine et le laboratoire de fractionnement/ fabricant et être contrôlées par le biais du système de qualité.

6.2. La matière première pour les programmes de fractionnement sous contrat avec les pays tiers doit être conforme aux exigences mentionnées en 2.4.

6.3. Différentes étapes de préparation peuvent être requises selon le type de collecte (sang total ou issu d'aphérèse), par exemple. la centrifugation, la séparation, l'échantillonnage, l'étiquetage ou la congélation). Elles doivent être décrites dans des procédures écrites.

6.4. Les confusions entre les unités et les échantillons, notamment au cours des opérations d'étiquetage, ainsi que toute contamination (par exemple, en coupant les segments de tube ou en scellant les récipients) doivent être évitées.

6.5. La congélation est une étape critique de préservation des protéines thermolabiles du plasma (par exemple, les facteurs de coagulation). En conséquence, la congélation doit être effectuée le plus rapidement possible après la collecte (cf. monographie de la Pharmacopée européenne n°0853 « Plasma humain pour fractionnement » et, s'il y a lieu, la monographie n°1646 « Plasma humain mis en pool et traité pour l'inactivation des virus »), et selon une méthode validée.

6.6. La conservation du sang ou du plasma et l'ensemble des étapes intervenant dans leur transport vers le laboratoire de fractionnement doivent être définis et enregistrés. Toute déviation par rapport à la température requise doit être notifiée au laboratoire de fractionnement. Un équipement qualifié et des procédures validées doivent être mis en œuvre.

Certification/libération du plasma pour fractionnement comme matière première

6.7. Le plasma pour fractionnement ne doit être libéré, c'est-à-dire sorti du statut de quarantaine, que par le biais de systèmes et procédures permettant de s'assurer de la qualité attendue pour la fabrication du produit fini. Il ne peut pas être distribué au laboratoire de fractionnement du plasma/ fabricant tant que la Personne Responsable (ou, en cas de collecte de sang/ plasma dans des pays tiers, une personne ayant des responsabilités et des qualifications équivalentes) n'a pas documenté :

- sa conformité aux exigences et spécifications définies dans les contrats écrits correspondants ;
- la réalisation de toutes les étapes selon les bonnes pratiques applicables.

6.8. Les unités de plasma ne peuvent être réceptionnées par le laboratoire defractionnement qu'à partir du moment où elles ont été libérées par la Personne Responsable en vue des étapes de fractionnement. La personne qualifiée doit confirmer que le plasma est conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables, ainsi qu'à celles décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché correspondant (Plasma Master File). Pour ce qui concerne le plasma devant être utilisé pour des programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la conformité doit être évaluée au regard des exigences précisées en 2.4.

Préparation du plasma pour fractionnement

6.9. Les étapes mises en œuvre dans le procédé de fractionnement varient en fonction du produit et du fabricant. Elles intègrent habituellement plusieurs procédés de fractionnement/ purification, dont certains peuvent contribuer à l'inactivation et/ou l'élimination d'une contamination potentielle.

6.10. Les exigences pour les méthodes de mélange, d'échantillonnage, de fractionnement/purification et d'inactivation/élimination des virus doivent être scrupuleusement définies et respectées.

6.11. Les méthodes utilisées dans le processus d'inactivation virale doivent être mises en œuvre dans le strict respect des procédures validées et en conformité avec les méthodes utilisées dans les études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus. Des investigations détaillées doivent être effectuées lors d'échecs des procédés d'inactivation des virus. Le respect des procédés validés de production est particulièrement important au cours des étapes de réduction de la charge virale. En effet, toute déviation peut entraîner un risque pour la sécurité du produit fini. Des procédures intégrant ce risque doivent être mises en place.

6.12. Tout retraitement standard ou spécifique ne peut être réalisé qu'après une évaluation du risque qualité, utilisant des étapes de préparation décrites au sein de l'autorisation de mise sur le marché correspondante.

6.13. Un système permettant de clairement séparer/ distinguer les produits, ou les intermédiaires, ayant fait l'objet d'une opération de réduction de la charge virale de ceux qui ne l'ont pas subi doit être mis en place.

6.14. Selon les résultats obtenus à l'issue d'un processus approfondi de gestion du risque (prenant en considération les spécificités épidémiologiques), la production par campagne, avec une séparation claire et des procédures de nettoyage établies et validées, doit être adoptée lorsque des plasmas/ intermédiaires de différentes origines sont préparés dans le même établissement. L'exigence de telles mesures doit être basée sur les recommandations du Guide sur les données épidémiologiques des infections transmissibles par le sang[7]. La nécessité d'utiliser un équipement dédié dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doit être envisagée.

6.15. Une durée de conservation doit être définie, sur la base des données de stabilité, pour les produits intermédiaires destinés à être stockés.

6.16. Le stockage des produits intermédiaires et finis et l'ensemble des étapes intervenant dans leur transport doivent être précisés et enregistrés. Un équipement qualifié et desprocédures validées doivent être mis en œuvre.

7. CONTROLE DE LA QUALITE

7.1. Les tests requis pour le dépistage des virus ou autres agents infectieux doivent être déterminés en tenant compte des nouvelles connaissances sur les agents infectieux et de la disponibilité de méthodes appropriées et validées.

7.2. Le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après la séparation du cryoprécipité du mélange de plasma) doit être testé à l'aide de techniques validées, de sensibilité et de spécificité appropriées, et ce, conformément aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne (par ex. n° 0853).

[7] EMEA/CPMP/BWP/125/04

8. LIBERATION DES PRODUITS INTERMEDIAIRES ET FINIS

8.1. Seuls peuvent être libérés les lots provenant de mélanges de plasma testés et s'étant révélés :

- négatifs pour les marqueurs viraux/ anticorps ;
- conformes aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne, incluant toutes limites spécifiques aux virus ;
- et conformes aux spécifications approuvées (par exemple celles du Plasma MasterFile).

8.2. La libération de produits intermédiaires, destinés à une préparation ultérieure au sein du site ou à une livraison vers un site différent, et celle de produits finis doivent être réalisées par la personne qualifiée et en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché approuvée.

8.3. La libération de produits intermédiaires et finis, utilisés dans les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, doit être réalisée par la personne qualifiée, sur la base des normes convenues avec le donneur d'ordre et en conformité aux exigences BPF. A noter qu'il est possible que la conformité aux spécifications des monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne ne soit pas applicable, étant donné que ces produits ne sont pas destinés à une utilisation sur le marché européen.

9. CONSERVATION D'ECHANTILLONS DE MELANGE DE PLASMA

Un mélange de plasma peut être utilisé pour fabriquer plus d'un lot et/ou produit. Les échantillons de référence et les enregistrements correspondants à chaque mélange doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du médicament fini issu du mélange ayant la plus longue durée de conservation.

10. ELIMINATION DES DECHETS

Des procédures écrites doivent être mises en œuvre pour assurer le stockage sûr et documenté ainsi que l'élimination des déchets et produits non conformes et refusés (par exemple, les unités contaminées, celles issues des donneurs infectés, le sang, le plasma, les produits intermédiaires ou finis périmés).

ADDENDUM

A) Il convient de mettre en œuvre les Directives et lignes directrices suivantes ainsi que le cas échéant les mesures prises pour leur transposition :

1. **Pour la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins :**

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
DIRECTIVE 2002/98/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL	Etablissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.	L'art.2 définit les normes de qualité et de sécurité pour la collecte et le contrôle du sang humain et des composants sanguins, quelle que soit leur destination, et leur transformation, leur stockage et leur distribution, lorsqu'ils sont destinés à la transfusion.
DIRECTIVE 2004/33/CE DE LA COMMISSION	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins.	Définit le contenu de l'information délivrée aux candidats au don de sang et les informations requises des donneurs (Parties A et B, Annexe II), l'admissibilité des donneurs (Annexe III), les conditions de conservation, de transport et de distribution pour le sang et les composants sanguins (Annexe IV), ainsi que les exigences de qualité et de sécurité pour le sang et les composants sanguins (Annexe V).
DIRECTIVE 2005/61/CE DE LA COMMISSION	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves.	Définit les exigences en matière de traçabilité pour les établissements de transfusion sanguine, les donneurs, le sang et les composants sanguins et pour la destination finale de chaque unité, quelle que soit sa destination envisagée. Elle définit aussi les exigences de notification en cas d'incidents et réactions indésirables graves.
DIRECTIVE 2005/62/CE DE LA COMMISSION	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine.	Définit la mise en œuvre des normes et spécifications des systèmes de qualité tels que mentionnés à l'article 47 de la Directive 2001/83/CE.

2. **Pour la collecte et la soumission réglementaire des données / informations pour le plasma pour fractionnement**

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL	Instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	Art. 2 – médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et soit produits industriellement ou fabriqués par une méthode impliquant un procédé industriel, couvrant les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain
DIRECTIVE 2003/63/CE DE LA COMMISSION	Modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ; modifiant l'annexe sur la documentation des médicaments	
DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION	Etablissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain	Art. 1 - principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et pour les médicaments expérimentaux à usage humain
Lignes directrices de l'UE sur les Bonnes pratiques de fabrication	Donnant l'interprétation des principes et lignes directrices relatives aux BPF	
EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rév.1, 15. Nov. 2006	Annexe sur les exigences en matière de données scientifiques pour le Dossier Permanent du Plasma (PMF) Révision 1	
EMEA/CHMP/BWP/548524/2008 Directive EMEA	Directives sur les données épidémiologiques concernant les infections transmissibles par le sang	

B). Autres documents pertinents

Document	Titre	Champ d'application
Recommandation N° R (95) 15 (Conseil de l'Europe)	Guide sur la préparation, l'utilisation et l'assurance de la qualité des composants sanguins	
Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement. Annexe 4 dans : Comité d'experts de l'OMS sur la Standardisation biologique. Cinquante sixième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé 2007 (OMS, Série des rapports techniques n° 941)	Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement	Orientation sur la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement
Recommandations de l'OMS sur les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les établissements de transfusion sanguine		

Référence doit être faite aux révisions les plus récentes de ces documents pour une mise à jour.

ANNEXE 15 : QUALIFICATION ET VALIDATION

PRINCIPE

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à EudraLex, Volume 4, Partie II, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM). Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

GENERALITES

Une approche de gestion du risque qualité doit s'appliquer tout au long du cycle de vie du médicament. Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements les utilités et les procédés. Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. Les données soutenant les études de qualification et/ou de validation obtenues de source externe aux fabricants peuvent être utilisées à la condition qu'une telle approche ait été justifiée et qu'il existe une garantie suffisante concernant la mise en place de contrôles tout au long du processus d'acquisition de ces données.

1. ORGANISATION ET PLANIFICATION DE LA QUALIFICATION ET DE LA VALIDATION

1.1. Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, des équipements, des utilités, des procédés et du produit.

1.2. Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.

1.3. Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel n'en relève pas nécessairement, au service en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation.

1.4. Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.

1.5. Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants :

i. La politique de qualification et de validation ;

ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;

iii. Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;

iv. La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;

v. Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ;

vi. Les références aux documents existants ;

vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant.

1.6. Pour les projets de grande envergure et complexes, la planification revêt une plus grande importance et des programmes de validation distincts peuvent en faciliter la compréhension.

1.7. Une approche de gestion du risque qualité doit être utilisée pour les activités de qualification et de validation. Compte tenu de l'accroissement des connaissances et de l'expérience acquise au travers des changements rencontrés durant le développement ou la production commerciale, les évaluations des risques doivent être répétées selon le besoin. Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et de validation doit être clairement documenté.

1.8. Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

2. DOCUMENTATION, INCLUANT LE PDV

2.1. De bonnes pratiques documentaires sont importantes pour appuyer la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit.

2.2. Tous les documents générés au cours de la qualification et la validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique.

2.3. Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être clairement définis.

2.4. Des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.

2.5. Les documents de qualification peuvent être fusionnés, le cas échéant, par exemple une qualification d'installation (QI) et une qualification opérationnelle (QO).

2.6. Lorsque des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un tiers prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation. Les protocoles des fournisseurs peuvent être complétés par des documents ou des protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.

2.7. Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique.

2.8. Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être argumentée dans le rapport.

2.9. La revue et les conclusions de la validation doivent faire l'objet d'un rapport, et les résultats obtenus être confrontés aux critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié selon une approche scientifique, et une recommandation finale formulée à l'issue de la validation.

2.10. Une libération formelle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être obtenue de la personne responsable concernée soit au travers de l'approbation du rapport de validation, soit dans un document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à passer à la prochaine étape de la qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement traités et, dans ce cas, il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.

3. ETAPES DE LA QUALIFICATION POUR LE MATERIEL, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTÈMES

3.1 Les activités de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes. Les étapes principales et certains critères pouvant être inclus dans chaque étape (bien que ceux-ci dépendent des circonstances intrinsèques au projet et peuvent différer) sont indiqués ci-dessous :

Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

3.2. Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable.
Le CCU doit être un point de référence tout au long du cycle de validation.

Qualification de la conception (QC)

3.3. La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

Test d'acceptation en usine (TAU)/Test d'acceptation sur site (TAS)

3.4. L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évalué, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.

3.5. Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.

3.6. Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

3.7. Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

Qualification de l'installation (QI)

3.8. La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.

3.9. La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux specifications ;

ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;

iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;

iv. Étalonnage des instruments ;

v. Vérification des matériaux de construction.

Qualification opérationnelle (QO)

3.10. La QO est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).

3.11. La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;

ii. Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).

3.12. Une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

Qualification des performances (QP)

3.13. La QP doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé.

3.14. La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;

ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

4. RE-QUALIFICATION

4.1. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.

4.2. Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs avec le temps doit être évaluée.

5. VALIDATION DU PROCÉDÉ

Généralités

5.1. Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la vérification de procédé en continu. Il est implicite, dans cette annexe, qu'un procédé robuste de développement de produit est en place pour permettre à la validation du procédé d'être menée à bien.

5.2. Le chapitre 5 doit être utilisé conjointement avec la ligne directrice actuelle de l'EMA sur la validation du procédé.

5.2.1. La ligne directrice sur la validation de procédé est seulement destinée à fournir une orientation sur les informations et les données à produire lors de la soumission réglementaire. Cependant, les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du procédé.

5.2.2. Cette approche doit être appliquée pour relier le développement du produit et celui du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine.

5.3. Les procédés de fabrication peuvent être développés par une approche traditionnelle ou par une approche de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, les procédés doivent impérativement démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Les procédés de fabrication utilisant l'approche traditionnelle doivent être soumis à un programme de validation prospective, chaque fois que cela est possible, avant la certification du produit. La validation rétrospective n'est plus une approche acceptable.

5.4. La validation du procédé pour de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des dosages commercialisés et la totalité des sites de fabrication concernés. L'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être justifiée pour de nouveaux produits si l'on dispose de connaissances approfondies du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié.

5.5. Pour la validation du procédé de produits qui sont transférés d'un site à un autre ou sur un même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Les connaissances existantes du produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins être disponibles. Des dosages, des tailles de lots et des tailles de conditionnements/types de contenants différents peuvent aussi utiliser une approche matricielle ou d'encadrement des résultats, si cela est justifié.

5.6. Pour le transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes en cours de l'autorisation de mise sur le marché pour ce type de produit. Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises.

5.7. La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé et les attributs qualité produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques.

5.8. Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée ou précisée au regard d'autres chapitres d'EudraLex, Volume 4, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

5.9. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu.

5.10. Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé provenant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, sauf justification contraire, et servir de fondement aux activités de validation.

5.11. Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement, ou le personnel de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du produit.

5.12. Les fournisseurs des matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas contraire, une justification reposant sur l'application des principes de gestion du risque qualité doit être documentée.

5.13. Il est particulièrement important que les connaissances qui ont permis le développement initial du procédé soient disponibles pour justifier l'espace de conception (design space) le cas échéant, ou pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer la stratégie de contrôle du procédé.

5.14. La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de production des lots doivent être pleinement conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de la validation, aux critères de vérification en continu du procédé (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.

5.15. Pour la validation du procédé des médicaments expérimentaux (ME), se reporter à l'Annexe 13.

5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.

5.17. Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition d'une personne qualifiée avant certification du lot.

Validation traditionnelle

5.18. Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.

5.19. Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.

5.20. Sans préjudice du point 5.19, 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 standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé.

5.21. Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé.

5.22 Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;

ii. Fonctions et responsabilités ;

iii. Résumé des AQC à examiner ;

iv. Résumé des PCP et leurs limites ;

v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;

vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;

vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ;

viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;

ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;

x. Plan d'échantillonnage et sa justification ;

xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;

xii. Processus de libération et certification des lots (le cas échéant).

Vérification en continu du procédé

5.23. Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception, où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique.

5.24. La méthode utilisée pour vérifier le procédé doit être définie. Une stratégie de contrôle scientifique doit être définie pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé afin de confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la stratégie de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils. Chaque fabricant doit déterminer et justifier le nombre de lots nécessaires pour démontrer que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité.

5.25. Les principes généraux énoncés ci-dessus aux points 5.1 – 5.14 restent valables.

Approche hybride

5.26. Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes.

5.27. Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après modifications ou pendant le suivi en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie

5.28. Les paragraphes 5.28-5.32 s'appliquent aux trois approches de validation mentionnées ci-dessus, c'est-à-dire l'approche traditionnelle, en continu et hybride.

5.29. Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.

5.30. L'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances.

5.31. Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capabilité d'un procédé donné, et pour en garantir le contrôle.

5.32. Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements progressifs avec le temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.

6. VÉRIFICATION DU TRANSPORT

6.1. Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, l'étiquetage approuvé, le fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant.

6.2. Il est reconnu que la procédure de vérification du transport peut être complexe à cause des facteurs variables, cependant les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations des paramètres doivent aussi être considérées durant la vérification du transport.

6.3. Au cours du transport, une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables autres que les conditions qui en sont contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les retards durant le transport, les dispositifs de surveillance défaillants, le niveau de remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout autre facteur pertinent.

6.4. À cause des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire.

7. VALIDATION DU CONDITIONNEMENT

7.1. La variation des paramètres de fonctionnement des équipements, en particulier pendant le conditionnement primaire, peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés, les sachets et les composants stériles. En conséquence, les équipements de conditionnement primaire et extérieur du produit fini et du produit vrac doivent être qualifiés.

7.2. La qualification des équipements utilisés pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les valeurs de fonctionnement minimales et maximales définies pour les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur.

8. QUALIFICATION DES UTILITES

8.1 La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être assurée après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en section 3.

8.2. La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations saisonnières, le cas échéant, et l'usage attendu des utilités.

8.3. Une évaluation du risque doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour réduire tout risque de défaillance.

9. VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

9.1. Toutes les méthodes analytiques utilisées dans pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

9.2. En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

9.3. En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

10. VALIDATION DU NETTOYAGE

10.1. La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée. Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.

10.2. 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.

10.3. Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que les équipements sont propres et prêts à être utilisés.

10.4. La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la plage normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et les équipements doit être validée.

10.5. Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.

10.6. Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique[1]. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque incluant toutes les données support. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé.
Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique peut ne pas être applicable dans ces circonstances.
Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité.

10.7. Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage.

10.8. L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.

10.9. En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.

10.10. En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.

10.11. Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation.

10.12. Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée.

10.13. La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée.

---

[1] Voir la ligne directrice de l'EMA sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes.

10.14. En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

10.15. En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.

11. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

11.1. Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.

11.2. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.

11.3. En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée.

11.4. La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.

11.5. Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.

11.6. Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.

11.7. Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

12. GLOSSAIRE

Ci-dessous figurent les définitions des termes en rapport avec le processus de qualification et validation qui ne sont pas données dans d'autres sections de la version actuelle EudraLex, Volume 4.

Agents factices

Matériau très proche des caractéristiques physiques et, lorsque cela est possible, des caractéristiques chimiques, par exemple viscosité, taille des particules, pH, etc., du produit en cours de validation.

Approche matricielle ou d'encadrement des résultats

Approche de validation scientifique basée sur les risques telle que seuls les lots des extrêmes de certains facteurs de conception prédéterminés et justifiés, par exemple la concentration, la taille des lots et/ou la taille des conditionnements, sont mis à l'épreuve pendant le processus de validation. Le schéma part du principe que la validation des extrêmes vaut la validation de tout niveau intermédiaire. Lorsqu'il s'agit de valider une gamme de concentrations, l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être applicable si les concentrations sont identiques ou de composition très proche, par exemple pour des comprimés faits de différentes charges de compression d'un granulé de base similaire ou pour des capsules faites en remplissant différentes charges de la même composition de base dans des enveloppes de gélules de différentes tailles. L'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut s'appliquer à différentes tailles de contenants ou différents remplissages du même système de fermeture de contenant.

Approche traditionnelle

Approche de développement du produit au cours de laquelle les points et les gammes de fonctionnement établis pour les paramètres du procédé sont définis pour assurer la reproductibilité.

Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

Ensemble de critères relatifs au propriétaire, à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception faisable répondant à l'objectif visé du système.

Caractéristique qualitative critique (CQC)

Caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit. (ICH Q8)

Contrôle des changements

Système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système.

Cycle de vie

Ensemble des phases de la vie d'un produit, d'un équipement ou d'une installation, à compter de son tout premier développement ou sa toute première utilisation jusqu'à la cessation de son utilisation.

Espace de conception

Association et interaction multidimensionnelles de variables saisies, par exemple caractéristiques des matériaux, et de paramètres du procédé dont l'assurance de la qualité a été démontrée. Le travail dans l'espace de conception ne constitue pas un changement.

Sortir de l'espace de conception constitue un changement et déclenche normalement une procédure réglementaire de changement post-approbation. L'espace de conception est proposé par le candidat et est soumis à une évaluation et une approbation réglementaires. (ICH Q8)

État de surveillance

État au cours duquel l'ensemble des contrôles donne systématiquement la garantie que les performances du procédé et la qualité du produit sont acceptables.

Gestion des connaissances

Approche systématique d'acquisition, d'analyse, de conservation et de diffusion des informations. (ICH Q10)

Gestion des risques liés à la qualité

Procédé systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de révision des risques liés à la qualité tout au long du cycle de vie. (ICH Q9)

Paramètre critique du procédé (PCP)

Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée. (ICH Q8)

Pire cas (« Worst case »)

Condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standard de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n'induisent pas nécessairement l'échec du produit ou du procédé.

Qualification de la conception (QC)

Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé.

Qualification de l'installation (QI)

Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Qualification opérationnelle (QO)

Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées.

Qualification des performances (QP)

Vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

Qualité par conception

Approche systématique qui commence avec des objectifs prédéfinis et insiste sur la connaissance du produit et du procédé, et le contrôle du procédé en se fondant sur des données scientifiques éprouvées et une gestion solide des risques liés à la qualité.

Réalisation du produit

Obtention d'un produit présentant les caractéristiques qualitatives requises pour répondre aux besoins des patients, des professions de santé et des organismes de réglementation, et pour satisfaire aux exigences propres des clients. (ICH Q10)

Stratégie de contrôle

Ensemble planifié de contrôles résultant des connaissances actuelles du produit et du procédé, et garantissant les performances du procédé et la qualité du produit. Ces vérifications peuvent inclure des paramètres et des caractéristiques associés à la substance pharmacologique et aux matières et composants du produit pharmacologique, aux conditions de fonctionnement des installations et des équipements, aux contrôles en cours de processus, aux spécifications du produit fini et aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH Q10)

Validation du nettoyage

La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement.

Validation du procédé

Informations documentées attestant que le procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées.

Validation prospective

Validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente.

Validation simultanée

Validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

Vérification constante du procédé (ou vérification du procédé en continu)

Information documentée que le procédé demeure dans un état de surveillance pendant la fabrication commerciale.

Vérification du nettoyage

Ensemble de données produites par le biais d'une analyse chimique après chaque lot/campagne visant à démontrer que les résidus du produit ou des agents utilisés préalablement pour le nettoyage ont été réduits en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement.

Vérification du procédé en continu

Approche alternative à la validation du procédé où les performances du procédé de fabrication sont surveillées et évaluées en permanence. (ICH Q8)

ANNEXE 16 : CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS

CHAMP D'APPLICATION

Cette Annexe donne des indications concernant la certification par une Personne Qualifiée et la libération de lots au sein de l'Union européenne (UE) de médicaments à usage humain ou vétérinaire ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation. Les principes énoncés dans le présent guide s'appliquent également aux médicaments expérimentaux à usage humain, sous réserve de toute différence avec les dispositions légales et avec des principes plus spécifiques publiées par la Commission européenne.

Les exigences législatives applicables sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Cette annexe tient compte des dispositions visées à l'article 51(2) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55(2) de la directive 2001/82/CE, par exemple les accords de reconnaissance mutuelle (ARM).

La présente Annexe ne couvre pas la « libération des lots par une autorité de contrôle officielle », cette disposition qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément aux articles 109, 110, 113 et 114 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et aux articles 81 et 82 de la directive 2001/82/CE. En revanche, cette Annexe s'applique à la certification par une Personne Qualifiée et à la libération ultérieure de ces lots.

Les dispositions de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son AMM. Aucun des éléments de la présente Annexe ne saurait déroger à ces dispositions.

PRINCIPES GENERAUX

La responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament au cours de son cycle de vie, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Cependant, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

i. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.

ii. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.

iii. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

L'objectif du contrôle de la libération du lot est notamment de s'assurer que :

i. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de son AMM.

ii. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices des BPF.

iii. Toute autre exigence légale pertinente a été prise en compte.

iv. Dans l'éventualité d'un défaut qualité tel qu'indiqué dans les chapitre 8 des BPF, partie I, nécessitant une enquête ou un rappel de lot, s'assurer que toutes les Personnes Qualifiées impliquées dans la certification ou la confirmation[1] ainsi que tous les enregistrements pertinents sont aisément identifiables.

1. PROCESSUS DE CERTIFICATION

1.1. Chaque lot de produit fini doit être certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. La certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du fabricant et/ou de l'importateur tels que décrits dans l'AMM.

1.2. Toute Personne Qualifiée impliquée dans la certification ou dans la confirmation d'un lot doit posséder une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité. Les Personne Qualifiées doivent être en mesure de prouver leur formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BPF.

1.3. Plusieurs sites peuvent être impliqués dans les différentes étapes de fabrication, d'importation, de contrôle et de stockage du lot avant qu'il ne soit soumis au processus de certification. Indépendamment du nombre de sites impliqués, il incombe à la Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini de s'assurer que toutes les étapes requises sont effectuées dans le respect des systèmes de qualité pharmaceutiques reconnus afin de garantir la conformité du lot avec les BPF, l'AMM et toute autre obligation légale au sein de l'État membre dans lequel a lieu la certification.

1.4. Pour les étapes de fabrication effectuées dans des sites au sein de l'UE, chaque site de fabrication doit disposer d'au moins une Personne Qualifiée.

1.4.1 Lorsque le site entreprend uniquement des opérations de fabrication partielle sur un lot, une Personne Qualifiée du 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. Si la Personne Qualifiée est chargée de confirmer la conformité de ces opérations avec l'AMM concernée, la Personne Qualifiée doit alors avoir accès aux détails nécessaires de l'AMM.

[1] Les informations requises pour la confirmation, lorsque les responsabilités de la personne qualifiée sont transférées d'un site à un autre, sont présentées à l'Appendice I de la présente Annexe.

1.4.2 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière responsabilité pour toutes les étapes de fabrication du lot ou cette responsabilité peut être partagée avec les autres Personnes Qualifiées ayant fourni une confirmation pour des étapes spécifiques dans la fabrication et le contrôle d'un lot. Il peut s'agir d'autres Personnes Qualifiées qui exercent leur mission sous l'égide du même titulaire d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique ou alors de personnes qualifiées relevant d'autres titulaires d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique.

1.4.3 Tout partage de responsabilités entre les personnes qualifiées relatif à la conformité d'un lot doit être défini dans un document formellement accepté par l'ensemble des parties. Ce document doit détailler la responsabilité concernant l'impact de toute(s) déviation(s) sur la conformité du lot au BPF et à l'AMM.

1.5. Pour les médicaments fabriqués en dehors de l'UE, l'importation physique et la certification constituent les phases finales de fabrication, qui précèdent le transfert vers un stock de lots destinés à la vente.

1.5.1 Le processus de certification tel que décrit dans la section 1 de la présente Annexe s'applique à tous les médicaments destinés à être libérés pour les marchés de l'UE, ou pour l'exportation, indépendamment de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et des localisations mondiales des sites de fabrication impliqués.

1.5.2 Conformément aux principes décrits dans la section 1.4 de la présente Annexe, la Personne Qualifiée qui certifie le lot de médicament fini peut se baser sur la confirmation donnée par d'autres Personnes Qualifiées impliquées dans des opérations de fabrication ou d'importation se déroulant dans d'autres sites au sein de l'UE et par d'autres titulaires de l'autorisation de fabrication spécifiés dans l'AMM concernée, et partager avec eux les responsabilités définies.

1.5.3 Les conditions de stockage et de transport du lot et des échantillons, si ces derniers sont envoyés séparément, doivent être prises en considération par la Personne Qualifiée avant la certification du lot.

1.5.4 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini est chargée de veiller à ce que chaque lot de médicament fini ait été fabriqué conformément aux BPF et à l'AMM. À moins qu'un ARM ou qu'un accord similaire ne soit établi entre l'UE et le pays exportateur, la Personne Qualifiée a également la responsabilité de s'assurer que le lot de médicament fini a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour garantir la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'AMM.

1.5.5 Les échantillons du produit importé doivent être parfaitement représentatifs du lot. Les échantillons peuvent être prélevés après leur arrivée dans l'UE ou sur le site de fabrication dans le pays tiers, conformément à une méthode techniquement justifiée, documentée au sein du système qualité de l'entreprise. Les responsabilités afférentes à l'échantillonnage doivent être définies dans un accord écrit établi entre les sites. Tout échantillon prélevé en dehors de l'UE doit être expédié dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'il représente.

1.5.6 Lorsque l'échantillonnage est effectué sur un site de fabrication en pays tiers, la justification technique doit inclure un processus formel de gestion du risque qualité permettant d'identifier et de gérer tous les risques afférents à cette méthode. Ce processus doit être dûment documenté et inclure au minimum les éléments suivants :

i. Un audit de l'activité de fabrication, incluant toute activité d'échantillonnage effectuée sur le site du pays tiers, et une évaluation des étapes de transport ultérieures à la fois pour le lot et pour les échantillons afin de s'assurer que les échantillons sont représentatifs du lot importé ;

ii. Une étude scientifique complète, incluant les données permettant de conclure que les échantillons prélevés dans le pays tiers sont représentatifs du lot après l'importation. Cette étude doit inclure au minimum :

   - une description du processus d'échantillonnage dans le pays tiers ;
   - une description des conditions de transport de l'échantillon et du lot importé ;

     Toute différence entre ces conditions de transport doit être justifiée ;
   - une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers et prélevés après l'importation ;
   - une étude de l'intervalle de temps entre l'échantillonnage et l'importation du lot et la production de données permettant de justifier des limites définies appropriées.

iii. Une mesure définissant une analyse périodique et aléatoire d'échantillons prélevés après importation afin de pouvoir justifier de la représentativité en routine des échantillons prélevés en pays tiers ;

iv. Un examen de tout résultat inattendu ou de tout résultat hors spécifications confirmé. Cette situation peut avoir des répercussions sur la prise en compte des échantillons prélevés sur le site de fabrication du pays tiers et doit être notifiée à l'autorité de tutelle du site où la certification est effectuée. Ce type d'événement doit être considéré comme un défaut de qualité potentiel et faire l'objet d'une enquête dans le respect des principes du chapitre 8 des BPF, partie I.

1.5.7 Différents lots de produit fini importés peuvent provenir du même lot de produit vrac. Les personnes qualifiées qui procèdent à la certification des différents lots de produit fini peuvent baser leur décision sur les analyses de contrôle de la qualité du premier lot de produit fini importé, à condition que cette procédure soit justifiée et documentée, en s'appuyant sur les principes de gestion du risque qualité. Cette analyse doit prendre en compte, les dispositions énoncées au paragraphe 1.5.6 concernant la prise en compte des échantillons prélevés dans les pays tiers. Il doit exister des preuves permettant de garantir que l'intégrité et l'identité du lot de produit fini ont été établies, vérifiées et enregistrées au minimum pour les éléments suivants :

i. les exigences applicables relatives au stockage du produit vrac avant conditionnement ont été respectées ;

ii. le lot de produit fini a été stocké et transporté conformément aux conditions requises ;

iii le chargement a été maintenu dans des conditions sécurisées et il n'existe aucun signe d'altération lié au stockage ou au transport ;

iv l'identification correcte du produit a été établie ;

v. le ou les échantillons testés sont représentatifs de l'ensemble des lots de produit fini provenant du lot vrac.

1.6. La Personne Qualifiée doit s'assurer personnellement que les responsabilités opérationnelles suivantes sont accomplies avant la certification d'un lot pour libération sur le marché ou pour l'exportation :

i. la certification est autorisée conformément aux dispositions de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique ;

ii toutes les obligations et exigences additionnelles de la législation nationale sont respectées ;

iii la certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent.

1.7. En outre, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que les points 1.7.1 à 1.7.21 sont garantis. Ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ou à des Tiers ayant reçu une formation appropriée. Il est établi que la Personne Qualifiée devra s'appuyer sur le système qualité pharmaceutique et la Personne Qualifiée devra avoir l'assurance en continu du bien-fondé de cette prise en compte.

1.7.1 Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF.

1.7.2 L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Cette documentation doit inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation des risques du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de l'équipement pour un procédé aseptique.

1.7.3 Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée en charge de la certification.

1.7.4 Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination.

1.7.5 Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM.

1.7.6 L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont mis en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été approvisionnés.

1.7.7 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de la directive 2001/82/CE, les substances actives ont été fabriquées conformément aux BPF et, le cas échéant, distribuées dans le respect des bonnes pratiques de distribution (BPD) relatives aux substances actives.

1.7.8 L'importation de substances actives utilisées pour la fabrication de médicaments à usage humain doit satisfaire aux exigences de l'article 46(b) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

1.7.9 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, les excipients ont été fabriqués conformément aux BPF en vigueur visées à l'article 46(f) de cette directive.

1.7.10 S'il y a lieu, le statut de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication du lot, doit être conforme à l'AMM.

1.7.11 Tous les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis a été effectué.

1.7.12 Tous les procédés de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée.

1.7.13 Les résultats du contrôle qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications du produit fini décrites dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle d'essais de libération en temps réel.

1.7.14 L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la fabrication ou le contrôle du produit a été pris en compte. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification.

1.7.15 L'impact de toute modification 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 terminés.

1.7.16 Toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier (notamment les investigations des résultats hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification.

1.7.17 Les réclamations, investigations ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné.

1.7.18 Les accords techniques requis sont établis.

1.7.19 Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour.

1.7.20 Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition.

1.7.21 Dans le cas de médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché au sein de l'UE, les dispositifs de sécurité visés à l'article 54(o) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ont été apposés sur le conditionnement, s'il y a lieu.

1.8. Pour certains produits, des indications spécifiques peuvent s'appliquer, telles que la partie I des BPF, annexe 2 : « Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain », et LD.3 : Fabrication des médicaments radio pharmaceutiques.

1.9. Dans le cas de l'importation parallèle et de la distribution parallèle, toute activité de reconditionnement effectuée sur un lot qui a déjà été mis sur le marché doit être approuvée par l'autorité compétente du marché de destination.

1.9.1 Avant la certification du lot reconditionné, la Personne Qualifiée doit confirmer la conformité avec les exigences nationales pour l'importation parallèle et avec les règles de l'UE pour la distribution parallèle.

1.9.2 La Personne Qualifiée du titulaire de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, qui est désignée responsable de la certification du lot au regard de l'AMM du produit fini reconditionné, certifie que le reconditionnement a été effectué conformément à l'autorisation applicable au produit reconditionné et aux BPF.

1.10. Enregistrement de la certification par la Personne Qualifiée.

1.10.1 La certification d'un médicament est enregistrée par la Personne Qualifiée dans un registre ou dans un document équivalent prévu à cet effet. Le document doit indiquer que chaque lot de production satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Le document doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant la période spécifiée dans les dispositions des États membres concernés, et en tout état de cause, au minimum durant cinq ans.

1.10.2 Le rapport de contrôle, visé à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 55 de la directive 2001/82/CE, ou toute autre preuve de libération sur le marché en question, basée sur un système équivalent, doit être mis à disposition pour le lot concerné afin d'être exempté de tout contrôle ultérieur lors de son entrée dans un autre État membre.

2. PRISE EN COMPTE DES ÉVALUATIONS DE BPF RÉALISÉES PAR LES TIERCES PARTIES, TELLES QUE LES AUDITS

Dans certains cas, la Personne Qualifiée se basera sur le bon fonctionnement du système de qualité pharmaceutique des sites impliqués dans la fabrication du produit, qui peut découler des audits réalisés par des tierces parties.

2.1. La prise en compte des évaluations réalisées par des tierces parties, telles que les audits, doit être en conformité avec le chapitre 7 du Guide des BPF afin de définir, d'approuver et de contrôler de manière appropriée toute activité externalisée.

2.2. Une attention particulière doit être accordée à l'approbation des rapports d'audit :

i. Le rapport d'audit doit porter sur les exigences générales de BPF, telles que, par exemple, le système de gestion de la qualité, toutes les procédures appropriées relatives à la production et au contrôle de la qualité ayant trait au produit fourni, par exemple la fabrication de la substance active, les analyses de contrôle de la qualité, le conditionnement primaire, etc. Tous les domaines audités doivent être décrits avec précision dans le cadre d'un rapport détaillé de l'audit ;

ii. Il convient de déterminer si la fabrication et le contrôle de la qualité de la substance active et du médicament sont conformes aux BPF, ou dans le cas d'une fabrication réalisée dans des pays tiers, à des BPF au moins équivalentes à celles visées à l'article 46 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 50 de la directive 2001/82/CE ;

iii. Dans le cas d'activités externalisées, la conformité avec l'AMM doit être vérifiée ;

iv. La Personne Qualifiée doit s'assurer qu'une évaluation et une approbation écrites finales des rapports d'audit de la tierce partie ont été effectuées. La Personne Qualifiée doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des conclusions de l'audit et de la prise en compte continue de l'activité externalisée ;

v. Les activités externalisées ayant une incidence critique sur la qualité du produit doivent être définies dans le respect des principes de la gestion du risque qualité, tels que décrits dans la partie III des BPF. Conformément à ces principes, la Personne Qualifiée doit avoir connaissance des résultats d'un audit ayant une incidence critique sur la qualité du produit avant de procéder à la certification des lots concernés ;

vi. Des audits répétés doivent être effectués conformément aux principes de la gestion du risque qualité.

3. GESTION DES DÉVIATIONS NON PLANIFIEES

Sous réserve que les spécifications enregistrées pour les substances actives, les excipients, les articles de conditionnement et les médicaments soient respectées, une Personne Qualifiée peut envisager de confirmer la conformité ou de certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytique par rapport aux items contenues dans l'AMM et/ou dans les BPF est survenue. La déviation doit faire l'objet d'une enquête approfondie et la cause principale doit être corrigée. La soumission d'une modification de l'AMM peut être requise pour la poursuite de la fabrication du produit.

L'impact doit faire l'objet d'une évaluation selon un processus de gestion du risque qualité, par le biais d'une méthode appropriée telle que celle décrite dans la partie III du Guide des BPF. Le processus de gestion du risque qualité doit inclure les étapes suivantes :

i. l'évaluation de l'incidence potentielle de la déviation sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du ou des lots concernés et la conclusion que l'impact est négligeable ;

ii. la prise en compte de la nécessité d'inclure le(s) lot(s) affecté(s) dans le programme de suivi de la stabilité ;

iii. dans le cas de médicaments biologiques, la prise en considération que toute déviation par rapport au procédé approuvé peut avoir un impact inattendu sur leur sécurité et leur efficacité.

Étant entendu que les responsabilités peuvent être partagées entre plusieurs personnes qualifiées impliquées dans la fabrication et le contrôle d'un lot, la Personne Qualifiée qui procède à la certification d'un lot de médicament doit connaître et prendre en compte toute déviation susceptible d'avoir un impact sur la conformité avec les BPF et/ou sur la conformité avec l'AMM.

4. LIBÉRATION DE LOT

4.1. Les lots de médicaments ne peuvent être libérés pour la vente ou la distribution sur le marché qu'après leur certification par une Personne Qualifiée, tel que décrit précédemment. Jusqu'à ce qu'un lot soit certifié, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site approuvé à cette fin par l'autorité compétente appropriée.

4.2. Des dispositifs de protection permettant de garantir que les lots non certifiés ne sont pas transférés vers un stock destiné à la vente doivent être mis en œuvre ; ils peuvent être de nature physique, par exemple le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots, ou de nature électronique, par exemple. l'utilisation de systèmes informatisés validés. Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé vers un autre, les dispositifs de protection empêchant toute libération anticipée doivent être maintenus.

4.3. Les étapes requises pour notifier la certification par une Personne Qualifiée au site dans lequel le transfert dans un stock destiné à la vente sera effectué doivent être définies dans le cadre d'un accord technique. Cette notification au site par une Personne Qualifiée doit être formelle et sans ambigüité et doit être soumise aux exigences du chapitre 4 des BPF, partie I.

---

5. GLOSSAIRE

Certains termes et phrases contenus dans cette annexe sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale du Guide.

Certification du lot de produit fini

La certification dans un registre ou dans un document équivalent par une Personne Qualifiée, au sens de l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et de l'article 55 de la directive 2001/82/CE, et qui représente la libération de la qualité du lot avant sa libération pour la vente ou la distribution.

Confirmation (Confirmer et confirmé ont une signification équivalente)

Une déclaration signée par une Personne Qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou d'essai clinique applicable, au dossier de spécifications du produit et/ou à l'accord technique, selon le cas, dans le respect de l'accord écrit préalable avec la Personne Qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. La Personne Qualifiée qui fournit une confirmation engage sa responsabilité sur les activités qu'elle confirme.

Importateur

Entreprise ou organisme défini à l'article R.5124-2 2° du CSP et titulaire de l'autorisation d'établissement pharmaceutique visée à l'article L.5124-3 du CSP ou à l'article 40.3 de la Directive 2001/83/CE pour importer des médicaments en provenance de pays tiers.

Lot de produit fini

En référence au contrôle ou à l'analyse du produit fini, un lot de médicament fini est défini à l'annexe I, partie I, point 3.2.2.5 de la directive 2001/83/CE et à l'annexe I, partie 2, section E de la directive 2001/82/CE. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération sur le marché.

Personne Qualifiée

Lorsque les opérations ont lieu en France, personne qualifiée ou pharmacien délégué visés à l'article L.5124-2 du CSP ou pharmacien adjoint, par délégation de la personne qualifiée, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L.5124-1 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.

Appendice I

Contenu de la confirmation de la fabrication partielle d'un médicament

[PAPIER À EN-TÊTE DU FABRICANT AYANT EFFECTUÉ L'ACTIVITÉ DE FABRICATION]

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (p. ex. paracétamol 500 mg, comprimés, conditionnement primaire en blisters).

2. Numéro de lot.

3. Nom et adresse du site effectuant la fabrication partielle.

4. Référence à l'Accord technique qualité (conformément au chapitre 7 du Guide).

5. Déclaration de confirmation

   Par la présente, je confirme que les étapes de fabrication visées dans l'Accord technique qualité ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et des conditions décrites dans l'Accord afin de garantir la conformité avec les exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché, telles que prévues par [Donneur d'ordre / fabricant responsable de la certification et de la libération du lot].

6. Nom de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.

7. Signature de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.

8. Date de signature.

Appendice II

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER À EN-TÊTE DU FABRICANT QUI PROCÈDE À LA CERTIFICATION ET À LA LIBÉRATION DU LOT]

1. Nom, dosage/teneur, forme galénique et taille du conditionnement

   (Éléments identiques au texte indiqué sur le conditionnement du produit fini).

2. Numéro de lot du produit fini.

3. Nom du ou des pays de destination du lot, au moins lorsqu'il s'agit de pays de l'UE.

4. Déclaration de certification.

Par la présente, je certifie que toutes les étapes de fabrication de ce lot de produit fini ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et [lorsque le pays est situé dans l'UE] des exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché du/des pays de destination.

5. Nom de la Personne Qualifiée qui certifie le lot.

6. Signature de la Personne Qualifiée qui certifie le lot.

7. Date de signature.

ANNEXE 17 : ESSAI DE LIBERATION EN TEMPS REEL ET LIBERATION PARAMETRIQUE

1. PRINCIPE

1.1 Les médicaments doivent être conformes à leurs spécifications approuvées et sous réserve de conformité aux BPF ; ils peuvent, normalement, être mis sur le marché en réalisant une série complète d'analyses sur les substances actives et / ou les produits finis tels que définis dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique applicable. Dans des circonstances spécifiques, lorsque c'est autorisé, en se basant sur la connaissance du produit et la compréhension des procédés, les informations recueillies au cours du procédé de fabrication peuvent être utilisées à la place du contrôle du produit fini pour la libération de lot. Toute activité distincte requise pour cette forme de libération de lot doit être intégrée dans le système qualité pharmaceutique (SQP).

2. CHAMP

2.1 Le présent document vise à définir les exigences relatives à l'application de la libération par analyse en temps réel (LPATR) et de la libération paramétrique, lorsque le contrôle des paramètres critiques et des attributs des matières concernées est autorisé comme alternative aux analyses de routine en fin de production des substances actives et / ou du produit fini. Un objectif spécifique de cette ligne directrice est d'intégrer l'application de la LPATR à toute étape du processus de fabrication et à tout type de produit fini ou de substance active, y compris les produits intermédiaires.

3. LIBÉRATION PAR ANALYSE EN TEMPS RÉEL (LPATR)

3.1 Dans le cadre de la LPATR, une combinaison de surveillance et de contrôles en cours de fabrication peut fournir, lorsqu'elle est autorisée, une alternative aux analyses sur les produits finis dans le cadre de la décision relative à la libération de lot.

3.2 Les échanges avec toutes les autorités règlementaires compétentes concernées au préalable et pendant la procédure d'évaluation précédant l'approbation réglementaire est requise. Le niveau d'interaction dépendra du niveau de complexité de la procédure LPATR appliquée sur le site.

3.3 Lors de la conception de la stratégie en matière de LPATR, les critères suivants, doivent être a minima établis et respectés :

i. La mesure en temps réel et le contrôle en cours des attributs des matières et des paramètres du procédé doivent être des prédicteurs précis des attributs du produit fini correspondant ;

ii. La combinaison appropriée des attributs des matières, évalués comme pertinents, et des contrôles de processus visant à remplacer les attributs du produit fini doit être établie sur la base de preuves scientifiques fondées sur la connaissance des matières, des produits et des procédés ;

iii. Les mesures combinées des procédés (paramètres des procédés et attributs des matières) et toute autre résultat d'essai généré au cours du processus de fabrication doivent fournir une base solide pour la LPATR et la décision de libération des lots ;

3.4 Une stratégie de la LPATR doit être intégrée et contrôlée au moyen du SQP. Cela doit inclure ou faire référence au moins aux points suivants :

- la gestion du risque qualité, y compris une évaluation des risques liés au procédé complet, conformément aux principes décrits dans la partie I, chapitre 1 et la partie II, chapitre 2 du présent guide ;
- le programme de gestion des modifications ;
- la stratégie de contrôle ;
- le programme spécifique de formation du personnel ;
- la politique de qualification et de validation ;
- les déviations et le système CAPA ;
- la procédure d'urgence en cas de panne d'un capteur / équipement du procédé ;
- le programme de revue / évaluation périodique visant à mesurer l'efficacité du plan de LPATR pour l'assurance en continu de la qualité du produit.

3.5 Conformément aux principes énoncés dans le guide des BPF (chapitre 1 et annexe 15 de la partie I, chapitre 13 de la partie II), le programme de gestion des modifications est un élément important de l'approche de la LPATR. Toute modification qui pourrait potentiellement avoir un impact sur la fabrication et le contrôle du produit ou sur l'état validé des installations, des systèmes, des équipements, des méthodes d'analyse ou des procédés, doit être évaluée en raison du risque sur la qualité du produit et de son impact sur la reproductibilité du procédé de fabrication. Toute modification doit être justifiée par une bonne application des principes de gestion du risque et dûment documentée. Après la mise en place du changement, une évaluation doit être entreprise afin de démontrer qu'il n'y a pas d'incidence involontaire ou délétère sur la qualité du produit.

3.6 Une stratégie de contrôle doit être conçue non seulement pour assurer le suivi du procédé, mais aussi pour maintenir un état de contrôle et s'assurer qu'un produit de la qualité requise soit systématiquement produit. La stratégie de contrôle doit décrire et justifier la sélection des contrôles en cours de fabrication, les attributs des matières et les paramètres du procédé qui nécessitent d'être surveillés en routine et doivent être basés sur la compréhension du produit, de la formulation et du procédé. La stratégie de contrôle est dynamique et peut changer tout au long du cycle de vie du produit, ce qui nécessite l'utilisation d'une approche de gestion du risque qualité et de la gestion des connaissances. La stratégie de contrôle doit également décrire le plan d'échantillonnage et les critères d'acceptation / rejet.

3.7 Le personnel doit recevoir une formation spécifique sur les technologies, les principes et les procédures relatifs à la LPATR. Le personnel clé doit démontrer une expérience, une connaissance et une compréhension adéquates des produits et des procédés. La mise en œuvre réussie de la LPATR nécessite la contribution d'une équipe transversale / pluridisciplinaire disposant d'une expérience pertinente sur des sujets spécifiques, tels que l'ingénierie, l'analyse des données, la modélisation chimiométrique ou les statistiques.

3.8 Une partie importante de la stratégie de la LPATR est la politique de qualification et de validation, avec une référence particulière aux méthodes analytiques avancées. Une attention spécifique doit être portée à la qualification, à la validation et à la gestion de méthodes d'analyse en ligne, lorsque la sonde de prélèvement est placée au sein de l'équipement de fabrication.

3.9 Tout écart ou défaillance de procédé doit faire l'objet d'une enquête approfondie et toute tendance défavorable faisant apparaître un changement de la phase maitrisée doit faire l'objet d'un suivi approprié.

3.10 L'apprentissage continu à travers la collecte et l'analyse de données tout au long du cycle de vie d'un produit est important et doit faire partie du système qualité pharmaceutique. Avec les progrès technologiques, certaines tendances, inhérentes à un processus actuellement acceptable, peuvent être observées. Les fabricants doivent évaluer les données scientifiquement, en consultation s'il y a lieu, avec les autorités règlementaires, afin de déterminer si de telles tendances indiquent des possibilités d'amélioration de la qualité et / ou de la reproductibilité.

3.11 Lorsque la LPATR est approuvée, cette approche doit être utilisée en routine pour la libération des lots. Si les résultats de la LPATR sont non conformes ou présentent une tendance négative, la LPATR ne devrait pas être remplacée par des analyses sur le produit fini. Toute défaillance doit faire l'objet d'une investigation approfondie et être prise en considération dans la décision de libération du lot en fonction des résultats de ces investigations et dans le respect du dossier de l'autorisation de mise sur le marché et des exigences des BPF. Les tendances doivent faire l'objet d'un suivi approprié.

3.12 Les attributs (par exemple, l'uniformité de teneur) qui sont indirectement contrôlés par la LPATR approuvée doivent toujours figurer dans le certificat d'analyse de lot. La méthode approuvée pour les analyses des produits finis doit être mentionnée et les résultats mentionnés sous la forme de « conforme si analysé » et par une note de bas de page : « analysé en temps réel par méthode approuvée ».

4. LIBERATION PARAMETRIQUE ET STERILISATION

4.1 La présente section fournit des recommandations sur la libération paramétrique, qui est définie comme la libération d'un lot de produit stérilisé dans le récipient final sur la base de la revue des paramètres critiques de contrôle du procédé plutôt que de recourir aux essais de stérilité du produit fini.

4.2 L'essai de stérilité est limité dans sa capacité à détecter une contamination, car il n'utilise qu'un nombre limité d'échantillons en comparaison avec la taille du lot. De plus, les milieux de culture pourraient uniquement stimuler la croissance de certains micro-organismes. Par conséquent, un essai de stérilité du produit fini ne donne que l'opportunité de détecter des défaillances majeures dans le système d'assurance de la stérilité (c'est-à-dire une défaillance entraînant une contamination d'un grand nombre d'unités de produit et / ou entrainant une contamination par des micro-organismes spécifiques dont la croissance est permise par les milieux préconisés). En revanche, les données issues du contrôles en cours de fabrication (tels que la biocharge du produit au préalable à la stérilisation ou la surveillance de l'environnement) et de la vérification des paramètres pertinents de la stérilisation, peuvent fournir des informations plus précises et plus pertinentes afin d'étayer l'assurance de la stérilité du produit.

4.3 La libération paramétrique ne peut être appliquée qu'à des produits stérilisés dans leur récipient final en utilisant soit la chaleur humide ou la chaleur sèche soit les rayonnements ionisants (libération dosimétrique), conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

4.4 Pour utiliser cette approche, le fabricant doit avoir un historique de conformité aux BPF acceptable et un solide programme d'assurance de la stérilité en place pour démontrer une compréhension et une reproductibilité des procédés.

4.5 Le programme d'assurance de stérilité doit être documenté et inclure, a minima, l'identification et le suivi des paramètres critiques du procédé, le développement et la validation du cycle de stérilisation, la validation de l'intégrité du récipient ou de l'emballage, le programme de surveillance de l'environnement, le plan de ségrégation des produits, le plan de conception et de qualification des équipements, des services et des infrastructures, le plan de maintenance et d'étalonnage, le plan de gestion des changements, la formation du personnel et l'intégration d'une approche de gestion du risque qualité.

4.6 La gestion du risque est une exigence essentielle pour la libération paramétrique et doit se concentrer sur l'atténuation des facteurs qui augmentent le risque de défaut d'obtention ou de maintien de la stérilité de chaque unité du lot. Si la libération paramétrique est envisagée pour un nouveau produit ou procédé, alors une évaluation des risques doit être conduite lors du développement du procédé, y compris, une évaluation des données de production des produits existants le cas échéant. Si la libération paramétrique est envisagée pour un produit ou un procédé existant, l'évaluation du risque doit inclure une évaluation de toutes les données historiques générées.

4.7 Le personnel impliqué dans le processus de libération paramétrique doit avoir une expérience dans les domaines suivants : microbiologie, assurance de stérilité, ingénierie, production et stérilisation. Les qualifications, l'expérience, les compétences et la formation de tout le personnel impliqué dans la libération paramétrique doivent être documentées.

4.8 Toute proposition de modification qui pourrait avoir un impact sur l'assurance de stérilité doit être enregistrée dans le système de gestion des modifications et doit être examinée par du personnel approprié qui est qualifié et expérimenté en matière d'assurance de stérilité.

4.9 Un programme de surveillance de la biocharge préalable à la stérilisation du produit et des composants doit être en place afin de supporter la libération paramétrique. La biocharge doit être réalisée pour chaque lot. Les emplacements pour le prélèvement des unités remplies avant la stérilisation doivent se fonder sur le scénario le plus défavorable et être représentatifs du lot. Tous les germes trouvés lors des essais de biocharge doivent être identifiés afin de confirmer que ce ne sont pas des sporulants potentiels qui pourraient être plus résistants au procédé de stérilisation.

4.10 La biocharge des produits doit être réduite au minimum par une conception appropriée de l'environnement de fabrication et du procédé notamment :

- une bonne conception des équipements et des installations permettant un nettoyage, une désinfection et une décontamination efficaces ;
- l'existence de procédures détaillées et efficaces de nettoyage, de désinfection ou de décontamination ;
- l'utilisation de filtres de rétention microbienne lorsque cela est possible ;
- l'existence de pratiques et de procédures opérationnelles visant à promouvoir l'hygiène du personnel et à imposer une maitrise appropriée de l'habillage ;
- des spécifications microbiologiques appropriées pour les matières premières, les produits intermédiaires et les utilités (par exemple les gaz) ;

4.11 Pour les produits aqueux ou à risque microbiologique, les temps entre la dissolution des matières premières, la filtration des liquides et la stérilisation, doivent être définis afin de réduire au minimum le développement de la biocharge et l'augmentation des endotoxines (le cas échéant).

Procédé de stérilisation

4.12 La qualification et la validation sont des activités essentielles permettant de s'assurer que les équipements de stérilisation peuvent d'une manière reproductible satisfaire aux paramètres opérationnels du cycle et que les dispositifs de surveillance permettent de vérifier le processus de stérilisation.

4.13 La requalification périodique des équipements et la revalidation des procédés doivent être planifiées et justifiées conformément aux exigences des annexes 1 et 15 du guide des BPF partie 1.

4.14 La mesure appropriée des paramètres critiques de procédé pendant la stérilisation est une exigence essentielle dans le cadre d'un programme de libération paramétrique. Les standards utilisés pour étalonner les dispositifs de mesure des procédés doivent être spécifiés et reliés à des standards nationaux ou internationaux.

4.15 Les paramètres critiques du procédé doivent être établis, définis et soumis à une réévaluation périodique. Les plages de fonctionnement doivent être développées sur la base du procédé de stérilisation, de sa capabilité, des limites de tolérance de l'étalonnage et de la criticité des paramètres.

4.16 La surveillance en routine du stérilisateur doit démontrer que les conditions validées nécessaires pour réaliser le procédé spécifié sont atteintes à chaque cycle. Les processus critiques doivent faire l'objet d'un suivi spécifique durant la phase de stérilisation.

4.17 Les enregistrements de stérilisation doivent inclure tous les paramètres critiques du procédé. Les enregistrements de stérilisation doivent être vérifiés par au moins deux systèmes indépendants afin de s'assurer de la conformité aux spécifications. Ces systèmes peuvent être deux personnes ou un système informatique validé plus une personne.

4.18 Une fois la libération paramétrique approuvée par les autorités règlementaires, les décisions de libération ou de rejet d'un lot doivent être fondées sur les spécifications approuvées et la revue des données de contrôle des processus critiques. Les contrôles de routine du stérilisateur, les modifications, les déviations, les activités de maintenance non planifiées et celles planifiées doivent être enregistrés, évalués et approuvés avant la libération des produits sur le marché. Pour la libération paramétrique, une non-conformité par rapport aux spécifications ne peut pas être annulée par un test de stérilité conforme du produit fini.

GLOSSAIRE

Stratégie de contrôle

Un ensemble planifié de contrôles, issus de la compréhension actuelle du produit et des procédés garantissant les performances du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés aux matières et aux composants de la substance active et du produit fini, des conditions de fonctionnement des équipements et locaux de fabrication, des contrôles en cours de fabrication, des spécifications du produit fini, ainsi que des méthodes associées et de la fréquence de surveillance ou de contrôle.

Paramètres de procédé critiques

Un paramètre de processus dont la variabilité a une incidence sur un attribut de qualité critique et, par conséquent, doit faire l'objet d'un suivi ou d'un contrôle garantissant que le procédé donne la qualité souhaitée [ICH Q8 (R2)].

Attributs de qualité critiques

Une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être à l'intérieur d'une limite, d'une fourchette ou d'une distribution appropriées garantissant la qualité souhaitée du produit [ICH Q8 (R2)].

Libération paramétrique

Constitue un aspect de LPATR. La libération paramétrique pour le produit stérilisé dans le récipient final est fondée sur l'examen de la documentation relative à la surveillance des processus (température, pression, temps de stérilisation, par exemple) plutôt que sur la vérification d'un échantillon pour un attribut spécifique conjointement avec la conformité aux exigences spécifiques en matière de BPF, en relation avec la libération paramétrique, fournit l'assurance quant à la qualité du produit (EMA : guideline on Real-Time Release Testing et ICH Q8-Q9-Q10 Q&A).

Essai en temps réel

La capacité d'évaluer et d'assurer la qualité du produit en cours de fabrication et / ou du produit fini sur la base des données du procédé, qui comprend généralement une combinaison valable de résultats au regard des attributs des matières et des contrôles des processus (ICH Q8).

Phase maîtrisée

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

LD.18 (Sans objet)

LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE

1. CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE

1.1. Cette Ligne Directrice du guide des bonnes pratiques de fabrication donne des directives relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement ou des produits finis et des échantillons modèles des produits finis.

1.2. Les exigences spécifiques aux médicaments expérimentaux à usage humain sont décrites dans la Ligne Directrice 13 de ce guide.

1.3. Cette annexe contient également des directives concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments faisant l'objet d'importations ou de distributions parallèles.

2. PRINCIPE

2.1. Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini dans son conditionnement final. Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini, conservé pour être analysé en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans la détention d'échantillons supplémentaires.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles de produits finis se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

2.2. Comme précisé aux points 7 et 8, le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première (sauf exception – voir point 3.2 ci-dessous) et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons modèle du produit fini peuvent être acceptés.

2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première qui peuvent être évaluées, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.

2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

3. DURÉE DE CONSERVATION

3.1. Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché (pour les médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques, voir aussi l'annexe 4, paragraphes 8 et 9 des bonnes pratiques de fabrication européennes).

3.2. Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure. Les articles de conditionnement doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

4. TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES

4.1. L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes. Si nécessaire, chaque série d'analyse sera effectuée sur des unités de conditionnement non ouvertes. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et approuvée par les autorités compétentes

4.2. Le cas échéant, certaines réglementations nationales concernant la taille des échantillons de référence, et si nécessaire, des échantillons modèles doivent être appliquées

4.3. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Lorsqu'un lot est conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon modèle doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et validée par les autorités compétentes.

4.4. Il convient de s'assurer que tout le matériel et les équipements nécessaires à l'analyse sont toujours disponibles, ou facilement accessibles, de manière à réaliser tous les contrôles demandés dans les spécifications, jusqu'à un an après la date de péremption du dernier lot fabriqué.

5. CONDITIONS DE CONSERVATION

5.1. La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives[1].

5.2. Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).

6. CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE

6.1. Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties, en conformité avec le Chapitre 7 du présent guide. Les mêmes dispositions s'appliquent lorsqu'une activité de fabrication ou de libération de lot est réalisée sur un établissement autre que celui responsable de la mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen : la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties.

6.2. La personne qualifiée qui certifie un lot pour la vente ou l'expédition doit s'assurer que les quantités appropriées d'échantillons de référence et/ou d'échantillons modèles sont disponibles dans un délai raisonnable. Si nécessaire, les modalités d'accès doivent être définies dans un contrat écrit.

6.3. Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication d'un produit fini, l'existence de contrats écrits doit garantir la maîtrise du prélèvement et du lieu de détention des échantillons de référence et des échantillons modèles.

7. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS

7.1. Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières doivent être effectués dans l'établissement assurant leur mise en œuvre. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées dans l'établissement où ils sont fabriqués.

7.2. Concernant les produits finis fabriqués dans un pays situé hors de l'Espace Economique Européen :

7.2.1 Dans le cas où il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM), les échantillons de référence peuvent être prélevés et stockés dans le site de fabrication. Ces dispositions doivent être couvertes par un contrat écrit (comme décrit au point 6), établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot du produit importé et le fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen.

7.2.2 Dans le cas où il n'existe aucun Accord de Reconnaissance Mutuelle, les échantillons de référence des médicaments doivent être prélevés et conservés dans un établissement fabricant autorisé, situé dans l'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons doivent être définies dans un contrat écrit, établi entre les différentes parties concernées. Ces échantillons devront de préférence être conservés dans l'établissement en charge des contrôles après importation.

[1] Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances

7.2.3 Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement doivent être conservés sur le site où ils ont été utilisés pour la fabrication du médicament.

8. ÉCHANTILLONS MODÈLES – GÉNÉRALITÉS

8.1. Un échantillon modèle doit être représentatif du lot de produit fini tel que distribué dans l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné afin de vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. De préférence, celui-ci doit être conservé dans l'établissement où se trouve la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini.

8.2. Conformément aux dispositions du point 8.1 ci-dessus, lorsqu'il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) et que des échantillons de référence sont conservés chez un fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen (chapitre 7.2.2 ci-dessus), des échantillons modèles doivent être conservés au sein de l'espace Economique Européen.

8.3. Les échantillons modèles doivent être conservés dans les locaux d'un établissement fabricant autorisé, de manière à être rapidement mis à disposition des autorités compétentes.

8.4. Si, au sein de l'Espace Economique Européen, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la fabrication, l'importation, le conditionnement, le contrôle ou la libération de lots de produits, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons modèles doit être définie dans un contrat écrit entre les parties concernées.

9. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES DE PRODUITS D'IMPORTATION PARALLÈLE ET DE DISTRIBUTION PARALLÈLE

9.1. Si le conditionnement extérieur n'a pas été ouvert, seuls les articles de conditionnement utilisés nécessitent d'être conservés par l'importateur ou le distributeur parallèle, compte tenu de l'absence ou du faible risque de confusion entre les produits.

9.2. Si le conditionnement extérieur a été ouvert, par exemple pour remplacer l'étui ou la notice, alors un échantillon modèle contenant le produit doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement, compte tenu du risque de confusion entre les produits durant le procédé de re-conditionnement. Il est important de pouvoir identifier rapidement le responsable, dans le cas d'une confusion entre produits (fabricant d'origine ou importateur parallèle), en raison des répercussions sur un éventuel rappel de lot.

10. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES EN CAS DE FERMETURE D'UN ÉTABLISSEMENT FABRICANT

10.1. Lorsqu'un établissement fabricant ferme et que l'autorisation de fabrication est abandonnée, abrogée ou cesse d'exister, il est possible que de nombreux lots de médicaments, en cours de validité, fabriqués par ce fabricant, soient encore sur le marché. De manière à poursuivre la commercialisation de ces lots, le fabricant doit établir des modalités détaillées pour le transfert des échantillons de référence et des échantillons modèles (ainsi que la documentation BPF appropriée) vers un site de stockage autorisé. Le fabricant doit prouver aux autorités compétentes que les modalités de stockage sont satisfaisantes, et que les échantillons sont, si nécessaire, facilement accessibles pour être analysés.

10.2. Si le fabricant n'est pas en situation de prendre les mesures nécessaires, cette opération peut être déléguée à un autre fabricant. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est responsable d'une telle délégation, ainsi que de la mise à disposition des informations nécessaires aux autorités compétentes. De plus, le titulaire de l'AMM doit consulter les autorités compétentes des Etats Membres dans lesquels des lots en cours de validité ont été mis sur le marché, au sujet de la pertinence des modalités de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles.

10.3. Ces exigences s'appliquent aussi dans le cas de la fermeture d'un établissement de fabrication localisé en dehors de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, l'importateur a la responsabilité particulière d'assurer que les mesures nécessaires ont été prises et que les autorités compétentes ont été consultées.

ANNEXE 21 : IMPORTATION DE MEDICAMENTS (HUMAINS ET EXPERIMENTAUX)

1. CHAMP D'APPLICATION

La présente annexe résume les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables au titulaire d'une autorisation d'importation et/ou de fabrication lors de l'importation de médicaments (humains ou expérimentaux) fabriqués en dehors de l'UE/EEE. Les indications figurant dans les principaux chapitres et autres annexes du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (ci-après le « Guide des BPF ») s'appliquent également, le cas échéant, aux autres activités BPF réalisées et doivent être consultées pour obtenir des indications supplémentaires. Les médicaments qui sont introduits dans l'UE/EEE en vue uniquement de leur exportation et qui ne sont pas transformés sous quelque forme que ce soit ni libérés pour le marché de l'UE/EEE ne sont pas couverts par la présente annexe.

2. PRINCIPES

2.1 Aux fins de la présente annexe, le terme « importation » désigne l'action consistant à introduire physiquement un médicament au sein du territoire de l'UE/EEE; les opérations fiscales ne font pas partie de la présente annexe. La certification ou la confirmation par la personne qualifiée (PQ), d'un lot de médicament n'a lieu qu'après l'importation physique et le dédouanement sur le territoire douanier d'un État de l'UE/EEE. Les produits vracs et les produits intermédiaires importés peuvent subir d'autres opérations de fabrication conformément à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique avant la certification ou la confirmation par la PQ, selon le cas. Les sites considérés comme ayant des responsabilités spécifiques en matière d'importation à l'égard d'un médicament, d'un produit vrac ou d'un produit intermédiaire sont :

a) Les sites d'importation physique ;

b) Les sites de certification par la PQ pour les médicaments importés ou de confirmation par la PQ pour les produits vracs ou intermédiaires faisant l'objet d'une transformation ultérieure, selon le cas.

Les responsabilités en matière d'importation susmentionnées incombent aux établissements autorisés en tant qu'importateur.

2.2 Toutes les étapes de fabrication de médicaments importés effectuées dans des pays tiers doivent être réalisées conformément aux BPF ou à des normes au moins équivalentes aux BPF et conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'autorisation d'essai clinique (AEC) et au cahier des charges établi le cas échéant.

2.3 Pour les produits autorisés dans l'UE/EEE, la responsabilité globale de la mise sur le marché des médicaments incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2.4 La PQ qui certifie le lot doit s'assurer que tous les médicaments à usage humain ou les médicaments expérimentaux, importés dans l'Union en provenance de pays tiers, ont été fabriqués conformément aux BPF ou à des normes au moins équivalentes aux BPF, et pour les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, testés lors de l'importation dans l'Union, sauf dispositions appropriées en place entre l'Union et le pays tiers (par exemple, accord de reconnaissance mutuelle (ARM) ou accord sur l'évaluation de la conformité et de l'acceptation des produits industriels (AECA). Pour plus d'informations, voir également l'annexe 16 ou l'annexe 13 du guide des BPF.

2.5 Les analyses effectuées dans un État de l'UE/EEE doivent couvrir tous les essais prévus pour démontrer que le médicament satisfait aux spécifications énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché.

2.6 Des accords écrits doivent être en place entre le ou les site(s) réalisant les activités de fabrication, d'importation et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le promoteur, le cas échéant, conformément au chapitre 7 du guide des BPF.

3 SYSTEME DE QUALITE PHARMACEUTIQUE

3.1 Le ou les site(s) réalisant des activités d'importation doivent disposer d'un système qualité pharmaceutique suffisamment détaillé conformément au chapitre 1 du guide des BPF et reflétant l'étendue des activités réalisées.

3.2 Les revues qualité produits doivent être effectuées par le site responsable de la certification des produits importés, y compris les produits importés en vue d'une transformation ultérieure avant exportation, à l'exception des médicaments expérimentaux.

- O En ce qui concerne la compilation des revues qualité produits (RQP), comme indiqué au chapitre 1 du guide des BPF, des accords écrits doivent être en place pour définir, selon le cas, les responsabilités respectives du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du ou des importateur(s), du site responsable de la certification et des fabricants en pays tiers.
- O Outre les exigences relatives à la RQP décrites au chapitre 1 du Guide des BPF, lorsque l'échantillonnage du produit importé est effectué dans un pays tiers conformément à l'annexe 16 du Guide des BPF, la RQP doit inclure une évaluation des éléments permettant de continuer à confier cette pratique d'échantillonnage. Les RQP doivent également inclure une revue des déviations relatives au transport jusqu'au lieu de certification des lots. Les exigences spécifiques relatives à l'échantillonnage et au transport des produits importés sont décrites plus en détail dans l'annexe 16 du guide des BPF.
- O Dans le cadre de cette revue, les résultats analytiques des essais réalisés à l'importation doivent être comparés à ceux du certificat d'analyse généré par le fabricant du pays tiers. Tout écart ou hors tendance doit être enregistré et investigué.

4 LOCAUX ET EQUIPEMENTS

4.1 Le ou les site(s) participant aux activités d'importation doivent disposer de locaux et d'équipements adaptés pour s'assurer que les activités respectives sont réalisées conformément aux BPF.

4.2 Les médicaments importés doivent être stockés en quarantaine après leur réception, jusqu'à leur libération en vue d'un traitement ultérieur ou leur certification ou confirmation par la PQ, conformément à l'annexe 16 du guide des BPF. Des zones distinctes doivent être réservées pour les produits en quarantaine. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

5 DOCUMENTATION

5.1 Le dossier de lot complet doit être mis à la disposition de la PQ en vue de la certification ou de la confirmation du lot, le cas échéant. Les autres sites autorisés et impliqués dans le processus d'importation doivent avoir accès à la documentation nécessaire conformément aux activités pour lesquelles le site est responsable tels que prévus par les accords écrits entre les parties impliquées dans le processus d'importation.

5.1.1 Le site responsable de la certification ou de la confirmation du lot doit avoir accès aux documents qui permettent la certification du lot tels que définis dans l'annexe 16 du guide des BPF. La fréquence à laquelle le dossier de lot complet est examiné sur le site en charge de la certification ou de la confirmation du médicament doit être justifiée sur la base d'une évaluation des risques et définie dans le système qualité pharmaceutique. Des preuves documentaires doivent être disponibles pour démontrer que la PQ a certifié ou confirmé le lot conformément à l'autorisation de mise sur le marché ou de l'essai clinique et à toute autre restriction réglementaire pouvant s'appliquer (par exemple, lorsqu'un certificat BPF de l'UE limite les activités à des unités/bâtiments de fabrication spécifiques sur le site de fabrication du pays tiers).

5.1.2 La documentation sur le site d'importation physique doit comprendre, au minimum, les détails du transport et de la réception du médicament (voir également l'annexe 16 du guide des BPF).

5.1.3 Les documents de commande et de livraison afférents doivent être disponibles pour inspection sur le site en charge de la certification ou de la confirmation et indiquer clairement :

- Le site d'où le médicament a été expédié (l'origine du médicament).
- Le site d'importation physique.
- Les détails d'expédition (y compris l'itinéraire de transport et les enregistrements de température) et les documents douaniers, tels que les documents de colisage et les documents de fret ou la déclaration d'importation en douane selon le cas.

5.2 La documentation doit être conservée conformément aux exigences du chapitre 4 du guide des BPF. Le site responsable de la certification doit veiller à ce que le site de fabrication du pays tiers dispose d'une politique d'archivage au moins équivalente aux exigences des BPF.

5.3 Le dossier de lot, y compris les certificats d'analyse, fournis par le site de fabrication du pays tiers doivent être présentés dans un format compris par l'importateur. Il peut être nécessaire de fournir des documents dans plus d'une langue pour faciliter la compréhension.

5.4 Le site qui effectue la certification doit justifier la qualification du fabricant du pays tiers. Il doit contrôler régulièrement ses performances par des audits périodiques sur place, afin de s'assurer que les médicaments importés sont fabriqués conformément aux BPF ou à des exigences au moins équivalentes aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou de l'essai clinique. Ces audits sont soit réalisés par le site effectuant la certification, soit par une tierce partie pour son compte conformément à l'annexe 16 du guide des BPF.

5.5 Lorsque les lots ont été subdivisés et qu'ils ont été importés séparément, des enregistrements confirmant la réconciliation des quantités doivent être disponibles sur le site responsable de la certification. Toute anomalie doit faire l'objet d'une enquête sous la responsabilité de la PQ.

6 OPERATIONS

6.1 Le site responsable de la certification doit s'assurer qu'un programme de suivi de la stabilité est en place, comme l'exige le chapitre 6 du guide des BPF. Le programme de suivi de la stabilité peut être sous-traité à un site d'un pays tiers en tant qu'activité externalisée, à condition que la PQ dispose de toutes les informations nécessaires pour s'assurer du maintien de la qualité des médicaments. Les détails du programme de suivi de la stabilité, tels que les protocoles, les résultats et les rapports, doivent être disponibles aux fins d'inspection sur le site responsable de la certification.

6.2 La PQ certifiant le lot doit s'assurer, le cas échéant, que les dispositifs de sécurité prévus ont été mis en place sur le conditionnement extérieur du médicament.

6.3 La PQ certifiant le lot doit également s'assurer que les échantillons de référence et les échantillons modèles ont été prélevés conformément aux exigences de la ligne directrice 19 et de l'annexe 13 du guide des BPF.

7 RECLAMATIONS, DEFAUTS DE QUALITE ET RAPPELS DE MEDICAMENTS

7.1 Des dispositions suffisantes doivent être mises en place entre le ou le(s) site(s) effectuant les activités d'importation, le fabricant du pays tiers et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le promoteur pour traiter les réclamations, les défauts qualité et les rappels de lots, comme l'exige le chapitre 8 du guide des BPF. Celles-ci doivent être décrites dans des contrats écrits.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

Agents biologiques

Microorganismes, y compris les microorganismes obtenus par ingénierie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non.

Article de conditionnement

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

Assurance de la qualité

Voir chapitre 1 (point 1.2.).

Banque de cellules

Système de banque de cellules : dans un système de banque de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieur à ce qui est atteint pendant la production de routine.

Banque de cellules primaire : une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70°C.

Banque de cellules de travail : une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

Bilan comparatif

Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

Biogénérateur

Système clos, comme un fermenteur, dans lequel on place des agents biologiques et certaines substances de façon à permettre la multiplication de ces agents biologiques ou la production d'autres substances par ceux-ci. Les biogénérateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

Bonnes pratiques de fabrication

Voir chapitre 1 (point 1.3.).

Compte rendu (enregistrement, relevé)

Voir chapitre 4.

Conditionnement

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.

Note : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

Conditionnement primaire

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

Conditionnement extérieur

Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

Confinement

Action visant à maintenir un agent biologique ou une autre entité à l'intérieur d'un espace déterminé.

Confinement primaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat. Ce système repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières.

Confinement secondaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail. Ce système repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières. Dans de nombreux cas, il complète l'efficacité du confinement primaire.

Contamination croisée

Contamination d'un produit par un autre.

Contrôle de la qualité

Voir chapitre 1 (point 1.4.).

Contrôle en cours de fabrication

Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

Culture de cellules

Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

Dossier de conditionnement de lot

Voir chapitre 4.

Dossier de fabrication de lot

Voir chapitre 4.

Etalonnage

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

Fabricant

Titulaire de l'autorisation de fabrication mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique.

Fabrication

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants.

Infecté

Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Note : à certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.

Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé".

Lot de semence

Système de lot de semence : dans un système de lot de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.

Lot de semence primaire : une culture d'un microorganisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70°C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

Lot de semence de travail : une culture d'un microorganisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaire.

Matière première

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corrigerou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Médicament à base de plantes

Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux ou des préparations à base de produits végétaux.

Médicament radiopharmaceutique

On entend par "médicament radiopharmaceutique" tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

Numéro de lot

Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

Organisme exotique

Agent biologique responsable d'une maladie qui n'existe pas dans un pays ou dans une région géographique donnés ou qui fait l'objet, dans ce pays ou cette région géographique, de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication.

Plante médicinale

Plante utilisée en tout ou partie à des fins thérapeutiques.

Plante à l'état brut

Plante médicinale fraîche ou séchée ou parties de celle-ci.

Procédure

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

Production

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Produit fini

Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire

Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Qualification

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

Quarantaine

Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

Récupération

Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

Retour

Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut de fabrication.

Retraitement

Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Sas

Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, 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.

Spécification

Voir chapitre 4.

Stérilité

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée.

Système

Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

Système informatisé

Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

Validation

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi "qualification").

Zone controlée

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D), ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air.

Zone d'atmosphère controlée

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Note : les différentes classes d'environnement sont définies dans la ligne directrice pour la fabrication des médicaments stériles.

Zone de confinement

Zone construite et utilisée (et équipée d'un système approprié de traitement et de filtration de l'air) de manière à éviter que l'environnement extérieur ne soit contaminé par des agents biologiques provenant de cette zone.

Zone de confinement d'atmosphère controlée

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.