

►A

Annexe à la décision n°2015-03-076 du 11 mars 2015

- version en vigueur-

Cette version consolidée est présentée pour en simplifier la lecture, seules les décisions publiées font foi.

► M1 Décision n°2016-04-143 du 28 avril 2016 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires

► M2 Décision n° 2017-04-123 du 5 mai 2017 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires

► M3 Décision n° 2021-118 du 27 mai 2021 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires

TABLE DES MATIERES

PARTIE A : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES.....	3
PREAMBULE	4
GLOSSAIRE	8
CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	17
CHAPITRE 2 : PERSONNEL.....	24
CHAPITRE 3 : LOCAUX.....	30
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	34
CHAPITRE 5 : PRODUCTION	43
CHAPITRE 6 : CONTROLE DE LA QUALITE	53
CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS, DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE PRODUITS	63
CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	68
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE I : FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES	70
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IV : FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES	86
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE V : FABRICATION DE MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VETERINAIRES	88
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE VIII : ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	113
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IX : FABRICATION DES LIQUIDES, CREMES ET POMMADES.....	115
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XII : UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES	121
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV : QUALIFICATION ET VALIDATION	128
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVI : CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS.....	142
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVII : ESSAI DE LIBERATION EN TEMPS REEL ET LIBERATION PARAMETRIQUE	152
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XIX : ECHANTILLONS DE REFERENCE ET ECHANTILLONS MODELES	158
PARTIE B : DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.....	163
GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9).....	164
SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10)	186
EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISEES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT	207

ANNEXE

PARTIE A : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

►A

PREAMBULE

Les médicaments vétérinaires sont intégrés dans un système de production et de commercialisation mondialisé. Leur fabrication, leur distribution et leur utilisation doivent être réalisées dans des conditions telles que la sauvegarde de la santé publique est assurée. Les règles applicables à ces domaines industriels sont discutées sur le plan mondial au sein d'instances telles que la PIC/S (organisation de coordination pour l'inspection pharmaceutique) ou le VICH (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'inscription des médicaments vétérinaires). Ces règles sont adoptées au niveau européen et s'appliquent à l'ensemble des pays membres de la Communauté Européenne de façon à faciliter les échanges et la circulation des médicaments vétérinaires. L'ensemble de ces dispositions garantissent un haut niveau de qualité aux médicaments vétérinaires et l'assurance de leur sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale.

►A

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 fabrication des médicaments vétérinaires a fait l'objet de plusieurs directives européennes. Il s'agit notamment :

- a) de la directive 2001/82/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ;
- b) de la directive 91/412/CE de la Commission du 23 juillet 1991 établissant les principes et lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

La directive n°91/412/CE fixe les principes et les lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires, elle n'a fait l'objet d'aucune modification depuis sa parution. En revanche, elle a été régulièrement complétée et actualisée par des modifications et des ajouts dans les annexes publiées par la Commission au sein du volume 4, Bonnes pratiques de fabrication du recueil EudraLex, présentant les règles applicables aux médicaments dans l'Union Européenne.

Pour la France, le principe général de l'opposabilité des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) est affiché dans la loi, par transposition de l'article 50 de la directive 2001/82/CE modifiée, dans l'article L.5142-3 du code de la santé publique et repris par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Le code de la santé publique comprend également la transposition des dispositions de la directive 2001/82/CE modifiée sur les autorisations de fabrication (article 44), les personnes qualifiées attachées à ces établissements (articles 52 et 55) ainsi que leurs conditions de qualification (articles 53, 54 et 56). Les principes des Bonnes pratiques de fabrication et les lignes directrices détaillées s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation administrative prévue à l'article L.5142-2 du code de la santé publique. Ils sont applicables à tous les procédés de fabrication pharmaceutique en série.

Les activités de distribution en gros et de préparation extemporanée sont régies par des Bonnes pratiques spécifiques qui leur sont applicables.

Les exigences relatives à la fabrication des substances actives sont transposées dans le droit national à l'article L.5138-3 du code de la santé publique et décrites en annexe de la décision du 4 décembre 2013 du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Les recommandations des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments vétérinaires sont présentées en deux parties A et B:

- Partie A :
 - des dispositions générales présentées sous différents chapitres relatives à la gestion de la qualité, à l'organisation, à la conception des établissements, à la conduite des fabrications, au personnel et à la documentation ;
 - des lignes directrices particulières (LDP) plus techniques apportant des précisions supplémentaires dans certains domaines d'activité. Certaines catégories de médicaments peuvent être concernées par ces lignes directrices particulières, par exemple les médicaments immunologiques ou les gaz médicinaux. Dans cette édition, les lignes directrices particulières sont étendues à des recommandations concourant à l'amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires produits ainsi qu'aux missions dévolues aux personnes qualifiées des établissements titulaires d'une autorisation de fabrication.

- Partie B
 - partie 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 les directives 2003/94/CE et 91/412/CE. L'objectif de la Partie B est de clarifier certaines attentes réglementaires et cette partie doit être considérée comme une source d'information. Les détails relatifs à leur mise en application sont décrits dans chacun des documents.

Un glossaire explicitant certains termes utilisés dans le guide se trouve en début de Partie A. Il peut être complété par des glossaires secondaires dans certaines LDP ou annexes.

Conformément aux articles 47 et 51, des directives 2001/83/CE et 2001/82/CE modifiés, la Commission adopte et publie des lignes directrices détaillées sur les principes des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est l'autorité compétente, sur le territoire national, pour l'enregistrement des établissements, la réalisation des inspections et la délivrance des certificats de conformité aux Bonnes pratiques de fabrication des substances actives. C'est pourquoi la Partie II de la décision du directeur général de l'ANSM précitée, applicable aux *principes actifs pharmaceutiques*, est applicable au secteur vétérinaire. De ce fait elle n'est pas reprise dans l'annexe de la présente décision prise en application de l'article L. 5142-3 du code de la santé publique et relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments vétérinaires.

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 de ce guide, il est postulé que les exigences des dossiers d'autorisation de mise sur la marché relatives à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires ainsi qu'au respect de l'environnement sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions adoptées en matière de production, de contrôle et de libération des lots par le pharmacien ou le vétérinaire responsable.

Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule selon les 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.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

Ce glossaire est complété, le cas échéant, par des glossaires spécifiques dans certaines lignes directrices particulières ou annexes.

Agents biologiques

Micro-organismes, pathogènes ou non, y compris ceux obtenus par ingénierie génétique ou par cultures de cellules ainsi que les endoparasites.

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

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments vétérinaires fabriqués sont toujours de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Auto-inspection

L'auto-inspection, réalisée par des personnes de l'établissement (ou d'un autre établissement de la même entreprise), a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes Bonnes pratiques d'une activité de l'établissement et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

Audit

L'audit est une visite réalisée par des personnes extérieures à l'établissement afin de déterminer la conformité ou la non-conformité de l'établissement aux présentes Bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

Banque de cellules primaire

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

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.

Bio charge

Niveau et nature des microorganismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis. La charge 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.

Bio générateur

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 bio générateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

Bouteille à gaz

Récipient destiné à recevoir des gaz sous pression.

Compte rendu

Documents regroupés dans le dossier de lot, retraçant l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

Conditionnement

Toutes les opérations que subit un produit vrac en vue de devenir un produit fini, y compris la répartition et l'étiquetage.

Note. *La répartition stérile n'est normalement pas considérée comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.*

Conditionnement primaire et secondaire

Le conditionnement primaire est celui en contact avec le médicament. Le conditionnement secondaire, ou extérieur, est l'emballage dans lequel est placé le médicament.

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.

Confinement secondaire

Système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail.

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 produit intermédiaire, d'un produit vrac ou d'un produit fini, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement, le stockage ou le transport.

Contamination croisée

Contamination d'un produit par un autre.

Contrôle de la qualité

Ensemble des opérations concourant à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires en vue de leur libération. Ces opérations comprennent notamment l'échantillonnage, l'établissement et la vérification des spécifications, la conduite des analyses, la surveillance de l'environnement de la production, la présentation des résultats avec une décision explicite sur la qualité des produits analysés (matière première, article de conditionnement, produit vrac et produit fini).

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.

Critères d'acceptation

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

Culture de cellules

Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

Dossier de conditionnement de lot

Ensemble des informations et des documents décrivant le déroulement du conditionnement d'un lot ou d'une partie de lot spécifique, le personnel concerné, les articles et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot ou de la partie de lot conditionné.

Dossier de fabrication de lot

Ensemble des informations et des documents décrivant le déroulement de la fabrication d'un lot, le personnel concerné, les matières premières et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot.

Enregistrement

Transcription d'informations susceptibles d'apporter la preuve ou l'authenticité d'une action, sur des supports papier ou électroniques.

Ces informations réunies dans le dossier de lot, retracent l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

Les enregistrements peuvent aussi concerner des données relatives au contrôle qualité, à l'environnement, à l'étalonnage, à la qualification, au fonctionnement d'un équipement, aux validations, etc.

Le terme de relevé peut également s'appliquer à des enregistrements.

Étalonnage

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 d'une autorisation administrative mentionnée à l'article L.5142-2 du code de la santé publique ou de l'autorisation de fabrication prévue à l'article 44 de la directive 2001/82/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire des médicaments vétérinaires.

Fabrication

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots, le stockage ainsi que les contrôles correspondants.

La commercialisation des médicaments peut le cas échéant être assurée par le fabricant lui-même.

Gaz liquéfié

Gaz, qui aux températures et pression de remplissage normales, demeure à l'état liquide dans la bouteille.

Infecté

Contaminé par un (des) agent(s) biologique(s) étranger(s) et capable de propager l'infection.

Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Note : *A 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 correspond à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.*

Lot de semence primaire

Culture d'un micro-organisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination.

Lot de semence de travail

Culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production.

Matière première

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicament vétérinaire

Selon les dispositions combinées des articles L.5111-1 et L.5141-1 du code de la santé publique, on entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont définies à l'article L.5141-2 du code de la santé publique.

Médicament à base de plantes

Médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou des préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

Numéro de lot

Combinaison caractéristique numérique, alphabétique ou alphanumérique 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.

Personne qualifiée

Lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien ou vétérinaire responsable ou pharmacien ou vétérinaire délégué visés à l'article L. 5142-1 CSP ou pharmacien adjoint ou vétérinaire, par délégation du pharmacien ou vétérinaire responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. L5142-1 CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 52 de la Directive 2001/82/CE modifiée. (Voir aussi responsable pharmaceutique)

Plante médicinale

Plante utilisée en tout ou en 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 vétérinaire, 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 vétérinaire qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire

Produit partiellement manufacturé qui subit encore 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

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.

Quarantaine

Statut des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, en 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.

Relevé

Cf. enregistrement.

Responsable pharmaceutique

Pharmacien ou vétérinaire et pharmacien ou vétérinaire délégué visés à l'article L.5142-1 du code de la santé publique exerçant au sein d'une entreprise ou d'un établissement les fonctions dévolues en matière de préparation industrielle et vente en gros de médicaments vétérinaires. Voir aussi Personne qualifiée.

Retour

Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut qualité.

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 d'au moins deux 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, soit pour le matériel.

Spécification

Ensemble des exigences, des contrôles ou des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation auxquels répondent les produits utilisés (par exemple : matières premières, articles de conditionnement) et les produits obtenus au cours de la fabrication ainsi que les produits finis. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires.

Stérilité

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant dans une matière première ou un médicament vétérinaire. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée européenne.

Système

Concept utilisé pour désigner un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

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 primaires. 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 doublings de population supérieurs à ce qui est atteint pendant la production de routine.

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

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.

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.

Traitement

Ensemble des opérations appliquées aux matières premières, au cours de la production d'un médicament, jusqu'à l'obtention d'un produit vrac.

Validation

Établissement 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 contrôlée

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles, ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants.

Zone d'atmosphère contrôlée

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 caractéristiques des différentes classes d'environnement sont précisées dans la ligne directrice particulière I pour la fabrication des médicaments stériles.

Zone de confinement

Zone construite et équipée d'un système approprié de traitement et de filtration de l'air et utilisée de manière à éviter que l'environnement extérieur ne soit contaminé par des agents biologiques provenant de cette zone.

Zone de confinement d'atmosphère contrôlée

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.

REGLES GENERALES

CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

Principe

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

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

Système qualité 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. Le document ICH Q10 est reproduit dans la Partie B du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu du 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,

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.

l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement.

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

1.4.1 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 ;

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

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

1.4.4 Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;

1.4.5 Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque;

1.4.6 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 ;

1.4.7 Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;

1.4.8 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 ;

1.4.9 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 ;

1.4.10 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 ;

1.4.11 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 ;

1.4.12 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;

1.4.13 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 ;

1.4.14 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.

1.4.15 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 ;

1.4.16 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 ;

1.4.17 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 médicaments

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 :

1.8.1 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 ;

1.8.2 Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

1.8.3 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.

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

1.8.5 Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

1.8.6 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 ;

1.8.7 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;

1.8.8 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 ;

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

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

1.8.11 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.

Contrôle de la qualité

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 :

- 1.9.1 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 ;
- 1.9.2 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 ;
- 1.9.3 Les méthodes de contrôle sont validées ;
- 1.9.4 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;
- 1.9.5 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 ;
- 1.9.6 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 ;
- 1.9.7 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 la LDP XVI ;
- 1.9.8 Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à la LDP XIX, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

Revue qualité 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:

1.10.1 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 ;

1.10.2 Une revue des **Q** contrôles en cours de fabrication **Q** critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;

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

1.10.4 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 ;

1.10.5 Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

1.10.6 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) ;

1.10.7 Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;

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

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

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

1.10.11 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.

1.10.12 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 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 qualité

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:

1.13.1 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.

1.13.2 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 le document ICH Q9 - annexe II, en partie B du présent guide.

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

Principe

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant dispose sur chaque site de fabrication d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles sont clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel sont conscients des principes des Bonnes pratiques de fabrication qui les concernent.

Il convient d'assurer leur formation initiale et continue, d'instaurer et de veiller à l'observation des mesures d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. Les programmes de formation comprennent les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance qualité et des Bonnes pratiques de fabrication.

Généralités

- 2.1. L'établissement dispose de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraîne aucun risque pour la qualité.
- 2.2. Un organigramme faisant apparaître les relations hiérarchiques au sein de l'établissement est établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité ont leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites et rédigées selon une procédure approuvée. Ils sont investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des personnes désignées et possédant des qualifications adéquates. Il n'y a pas de lacune ou de double emploi inexplicable dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des Bonnes pratiques de fabrication.

Les postes clés

- 2.3. Les postes clés comprennent les postes de responsable pharmaceutique de l'entreprise ou délégué, de chef du département de la production, de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés sont normalement occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité sont indépendants l'un de l'autre.

Au sein des grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5, 2.6, et 2.7.

- 2.4. Sans préjudice des attributions mentionnées à l'article R.5142-35 du Code de la Santé Publique, les tâches du responsable pharmaceutique lorsqu'il s'agit d'organiser et de surveiller la production et le contrôle des médicaments vétérinaires fabriqués hors du territoire national peuvent être résumées de la façon suivante :

- a) Pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de la Communauté européenne, garantir par tout moyen ou document utile que chaque lot de médicament qu'il met sur

le marché a été fabriqué et contrôlé selon les directives européennes et le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

- b) Les lots de médicaments ainsi contrôlés sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les comptes-rendus du contrôle correspondant sont détenus par l'établissement situé dans la Communauté européenne titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments vétérinaires qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes-rendus de contrôles.
- c) Pour les médicaments vétérinaires directement importés d'un pays tiers, garantir que chaque lot importé a fait l'objet en France, de la part de l'établissement importateur, d'une analyse qualitative complète, 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 ; l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des établissements dûment autorisés et soumis à des normes de Bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L.5142-3 du Code de la Santé Publique ;
- d) Pour les médicaments fabriqués dans un pays tiers et importés par l'intermédiaire d'un autre état de la Communauté européenne, ou un autre état partie à l'accord sur l'espace économique européen, s'assurer, comme indiqué ci-dessus, que le médicament importé a fait l'objet de la part de l'établissement importateur des contrôles prévus ci-dessus (Cf.b).
- e) Le fabricant ou l'importateur certifie dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux exigences précitées ; ledit registre ou document équivalent est tenu à jour et mis à la disposition des agents de l'autorité administrative compétente pendant une période d'un an après la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier lot mentionné.
- f) Le responsable pharmaceutique se fait assister de vétérinaires ou pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur, afin qu'il puisse assurer pleinement ses responsabilités.

2.5. Le chef du département de production assume généralement les fonctions suivantes :

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

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

2.5.3. vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée avant de les transmettre au département du contrôle de la qualité ;

- 2.5.4. contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;
 - 2.5.5. vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
 - 2.5.6. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.
- 2.6. Le chef du département du contrôle de la qualité assume généralement les fonctions suivantes :
- 2.6.1. accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
 - 2.6.2. évaluer les dossiers de lot ;
 - 2.6.3. vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
 - 2.6.4. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
 - 2.6.5. agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;
 - 2.6.6. contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;
 - 2.6.7. s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;
 - 2.6.8. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.
 - 2.6.9. d'autres fonctions attribuées au département du contrôle de la qualité sont résumées au Chapitre 6.
- 2.7. Les chefs des départements de production et du contrôle de la qualité se partagent ou exercent conjointement certaines fonctions en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences légales et réglementaires :
- 2.7.1. l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris leurs modifications ;
 - 2.7.2. la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
 - 2.7.3. l'hygiène dans l'usine ;

- 2.7.4. les validations des procédés ;
- 2.7.5. la formation ;
- 2.7.6. l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
- 2.7.7. l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;
- 2.7.8. le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;
- 2.7.9. l'archivage des dossiers ;
- 2.7.10. le contrôle du respect des exigences des Bonnes pratiques de fabrication ;
- 2.7.11. toute auto-inspection, enquête et prélèvement d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

Formation

- 2.8. Le fabricant assure la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production 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.
- 2.9. A côté de cette formation de base sur la théorie et l'application des Bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés reçoivent une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue est assurée et son efficacité périodiquement évaluée. Les programmes de formation sont disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef du département de Production, soit par le chef du département du Contrôle de la Qualité. Les procès-verbaux des séances de formation sont conservés.
- 2.10. 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 d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.
- 2.11. Les visiteurs ou le personnel non formé ne pénètrent pas dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante leur est donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes sont alors toujours accompagnées.

2.12. Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre sont discutés en détail au cours de séances de formation.

Hygiène du personnel

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

2.14. Tout membre du personnel subit une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

2.15. 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 des médicaments.

2.16. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication porte des vêtements protecteurs, appropriés aux opérations qui s'y déroulent. Le personnel porte des vêtements propres, renouvelés suivant la nature des opérations. Les vêtements de protection comprennent notamment des coiffes, une blouse ou une combinaison, des chaussures propres et faciles à nettoyer.

2.17. Dans les zones de production et de stockage, il est 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 est prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

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

2.19. Le personnel est invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

2.20. Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières.

► **M3**

Consultants

- 2.21. 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

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

Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits ont fait l'objet d'une qualification appropriée.

- 3.1. Les locaux sont situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.
- 3.2. Les locaux et les équipements sont entretenus soigneusement. Les réparations et l'entretien ne présentent aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux sont nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- 3.3. L'éclairage et la température, l'humidité et la ventilation sont 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 sont conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- 3.5. Des mesures sont prises en vue de réguler l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne sont pas utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.
- 3.6. La prévention des contaminations croisées est assurée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures mises en œuvre pour prévenir la contamination croisée sont proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité sont 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 :
 - le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
 - 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
 - les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être atteintes 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 sont disposés, de préférence, 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 permet de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin de limiter au minimum les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants, 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 primaires, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) sont lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne libèrent pas de particules. Ces surfaces permettent un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, supportent la désinfection.
- 3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements sont conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils sont accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.
- 3.11. Les canalisations d'évacuation sont de taille convenable et sont munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes sont évitées dans la mesure du possible, mais lorsqu'elles se justifient, elles sont peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.
- 3.12. Les zones de production sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration, aspiration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.13. La pesée des matières premières s'effectue, en règle générale, dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- 3.14. Des dispositions spécifiques sont prises aux endroits où de la poussière est libérée (par ex. lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.
- 3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments vétérinaires sont conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.
- 3.16. Les zones de conditionnement sont 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 locaux de stockage sont 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 sont conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Elles sont propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Lorsque des conditions spéciales de stockage sont requises (par ex : température, humidité), elles sont respectées, mesurées et contrôlées.
- 3.20. Les zones de réception et de distribution permettent la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception sont conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des contenants avant leur stockage.
- 3.21. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle en porte clairement la mention et son accès est réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique procure un même niveau de sécurité.
- 3.22. Le prélèvement des échantillons de matières premières est effectué, en règle générale, dans une zone séparée. Si pour des raisons justifiées (ex. contenant volumineux) celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il est réalisé de façon à éviter toute contamination.
- 3.23. Une zone distincte est réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.
- 3.24. Les produits extrêmement actifs sont conservés en lieu sûr.
- 3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

Zones de contrôle de la qualité

- 3.26. Les laboratoires de contrôle sont normalement séparés des zones de production, en particulier les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes. Ces derniers sont, si possible, séparés les uns des autres.
- 3.27. Les laboratoires de contrôle sont conçus pour leur usage. Ils sont suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Des zones de stockage adaptées sont prévues pour les réactifs, les échantillons et les dossiers.
- 3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les 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 restauration sont séparées des autres zones.
- 3.31. Les vestiaires et les sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne communiquent pas directement avec les zones de production ou de stockage.
- 3.32. Les ateliers d'entretien sont autant que possible, isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils sont rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

- 3.33. Les animaleries sont bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.
- 3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle est conçu, choisi, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- 3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les médicaments vétérinaires.
- 3.36. Le matériel de fabrication est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il est nettoyé selon des procédures écrites et détaillées. Il est rangé, le cas échéant, dans un endroit propre et sec.
- 3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.
- 3.38. Le matériel est installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.
- 3.39. Le matériel de production ne présente aucun risque pour les médicaments. Les surfaces en contact avec les produits ne réagissent pas avec ceux-ci, ne les absorbent pas, ne libèrent pas d'impuretés dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.
- 3.40. Les balances et le matériel de mesure sont 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 est étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles sont conservés.
- 3.42. Les tuyaux et les robinets inamovibles sont clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et le cas échéant, le sens de circulation du fluide.
- 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 précisent les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.
- 3.44. Le matériel défectueux est 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 appropriées 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 nécessaire (par type)

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file²) : 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.

² 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.5142-42 du code de la santé publique (CSP), dont le contenu est défini dans l'arrêté interministériel du 17/02/2014.

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

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

Cahiers des charges: sont convenus 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 composants³ 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.

Création et contrôle 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.

³ De façon alternative, la certification d'un lot peut se baser – en tout ou partie – sur l'évaluation des données en temps réel (résumés et rapports d'événements atypiques) pour des lots relevant de la technologie analytique des procédés, sur des paramètres ou mesures telles qu'approuvés dans le dossier d'AMM.

- 4.3 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.
- 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 – 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.

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.

Spécifications

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 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 pesées (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de

fabrication ;

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

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

Dossier de conditionnement du lot

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

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées;
- f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression;
- g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou événement 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.

Procédures 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'enregistrements 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

Les opérations de production suivent des procédures bien définies; elles répondent 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.

- 5.1 La production est menée et surveillée par des personnes compétentes.
- 5.2 Toutes les opérations sur les produits ou médicaments, lors de la réception, de la mise en quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, de la production, du conditionnement et de la distribution sont effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.
- 5.3 La conformité du bon de fourniture à la commande est contrôlée à chaque livraison. Les contenants sont nettoyés, si nécessaire, et étiquetés conformément aux instructions.
- 5.4 Les récipients endommagés ou tout incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.
- 5.5 Les produits réceptionnés et les produits finis sont mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, et jusqu'à leur libération en vue de leur utilisation ou de leur distribution.
- 5.6 Les produits intermédiaires et en vrac achetés en tant que tels sont traités lors de leur réception comme des matières premières.
- 5.7 Tous les produits sont 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 se justifie, les rendements sont établis et 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 font pas 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 sont protégés des contaminations microbiennes et autres.
- 5.11 Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont 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 sont étiquetés et le cas échéant, les locaux utilisés sont identifiés par tout moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire et le numéro de lot. Le stade de production peut également être mentionné.

- 5.13 Les étiquettes apposées sur les récipients ou le matériel, les indications concernant les locaux, sont claires, sans ambiguïté et sous une présentation propre à l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'employer des couleurs pour indiquer le statut du produit ou du matériel (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 est vérifiée.
- 5.15 Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures est évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci fait éventuellement l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité est impliqué si nécessaire.
- 5.16 L'accès aux zones de fabrication est limité au personnel autorisé
- 5.17 Il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments vétérinaires, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures de prévention des contaminations croisées 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, n'est pas autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.
- 5.18 Il convient d'éviter la contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit. 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 selon la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. La prévention des contaminations croisées revêt une importance majeure pour les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité de l'espèce de destination et la santé publique, en fonction de sa nature et son étendue.
- 5.19 Des mesures techniques et/ou une organisation appropriée permettent de limiter la contamination croisée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au chapitre 3. Ceci est 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, sont également pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité constituent le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements sont 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-produit dans des cas justifiés.

5.21 Les résultats du processus de gestion du risque qualité servent de base à la définition de la portée des mesures techniques et organisationnelles à mettre en place, afin de contrôler les risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les mesures suivantes:

Mesures techniques

- Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
- 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 ;
- 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 ;
- Utilisation de systèmes clos pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;
- Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;
- Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;
- Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;
- Utilisation de technologies à usage unique ;
- Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;
- Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ;
- Pour les zones communes de laverie, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

Mesures organisationnelles

- Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation temporelle), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;
- Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;

- Pour les produits présentant des risques élevés, 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 ;
- 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 ;
- Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
- Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts de procédures ;
- Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;
- 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 ;
- Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne.

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 sont contrôlées périodiquement selon des procédures prévues.

5.23 Les bonnes pratiques de fabrication sont confortées par des validations ; elles sont menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions sont 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 sont périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

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, sont documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de surveillance est proportionnel aux risques posés par les 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 qualification fournisseur/matière, est conservée. Le personnel prenant part à ces activités connaît les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés

existants. Dans la mesure du possible, les matières premières sont achetées directement auprès du fabricant de la matière première.

5.28 Les spécifications des matières premières en termes de qualité sont discutées et convenues entre le fabricant et 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 sont documentés dans un cahier des charges ou une spécification officielle.

5.29 Les exigences nécessaires à l'agrément des fournisseurs de substances actives et d'excipients et à leur maintien sont les suivantes :

Substances actives

La logistique d'approvisionnement des substances actives aux produits finis est décrite et tracée ainsi que les risques associés qui sont formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées sont mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active.

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

Des audits sont 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 est 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 sont conduits sur la base d'une analyse de risques.

Les audits ont 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 sont pris en compte. Le rapport d'audit reflète toutes les actions et observations effectuées au cours de l'audit et identifie précisément toute non-conformité. Toute action corrective ou préventive requise est mise en œuvre.

Des audits complémentaires sont conduits à des intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des standards 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.

5.30 A chaque livraison, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients sont contrôlées, 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 sont documentées.

5.31 Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci sont 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 portent au moins les informations suivantes :

- le nom utilisé pour le produit dans l'établissement et, le cas échéant, le code interne ;
- un numéro de lot attribué lors de la réception;
- le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- 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, la totalité des informations détaillées ci-dessus peut ne pas apparaître en clair sur l'étiquette

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

5.34 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité.

5.35 Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières⁴, 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'identification⁵ de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.

5.36 L'argumentation justifiant la sous-traitance de ces contrôles est documentée et les exigences suivantes sont satisfaites :

- une attention particulière est portée à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver la qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats des contrôles demeurent applicables à la matière livrée ;
- le fabricant de médicaments procède à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s), et effectue 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 ;
- le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières est 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 ;

- le fabricant de médicaments s'appuie de façon appropriée sur les bénéfices de l'expérience de ses relations avec le fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur), comprenant l'évaluation de lots précédemment reçus et un historique de conformité avant de procéder à la réduction des contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle est étudié ;
- le fabricant de médicaments procède également (ou fait réaliser via un laboratoire sous-traitant approuvé) à des intervalles appropriés en fonction des risques, à une analyse complète, et compare les résultats obtenus avec le certificat d'analyse du

⁴ Une approche similaire doit être adoptée pour les matériaux de conditionnement, tel que le prévoit la section 5.45.

⁵ 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.

fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la fiabilité. Si le contrôle soulève un quelconque écart, une investigation est menée et les mesures nécessaires sont prises. L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières n'est pas maintenue tant que ces mesures n'ont 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, sont vérifiés indépendamment et la vérification notée.
- 5.39 Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot sont rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.
- 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 sont éliminés.
- 5.41 Les produits intermédiaires et les produits en vrac sont conservés dans des conditions convenables.
- 5.42 Les processus essentiels sont validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).
- 5.43 Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent sont effectués et enregistrés.
- 5.44 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu est analysé.
- 5.45 La sélection, la qualification, l'agrément et le maintien des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés reçoivent la même attention que celle portée aux matières premières.
- 5.46 Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils sont 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 sont 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 reçoit 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 sont détruits et leur destruction enregistrée.
- 5.49 Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière est portée à la limitation des risques de contaminations croisées, de

mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne sont pas 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 imprimantes 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" est effectuée suivant une procédure appropriée.
- 5.51 Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner sont 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 sont contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.
- 5.53 Les articles de conditionnement primaire sont propres. Avant la répartition, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tel que fragments de verre ou particules métalliques.
- 5.54 Normalement, l'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après la répartition et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées sont mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.
- 5.55 Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de lot ou de la date de péremption effectuée séparément ou au cours du conditionnement, est vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle est 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 est contrôlé.
- 5.58 Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement sont bien nettes et ne s'effacent pas, ni ne se décolorent.
- 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 bon fonctionnement 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 peuvent être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation de la part d'une personne habilitée. Cette autorisation n'est délivrée qu'après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération fait l'objet d'un compte rendu.
- 5.61 Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif entre la quantité de produit vrac mise en œuvre, le nombre d'articles de conditionnement imprimés utilisés et le nombre d'unités produites, est analysée et une réponse satisfaisante est 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 est détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure est prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont remis en stock.
- 5.63 Les produits finis sont 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 des documents nécessaires pour la libération du lot de médicament vétérinaire destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 (contrôle de la qualité).
- 5.65 Après libération, les médicaments vétérinaires constituant le stock courant sont conservés selon les conditions établies par le fabricant.
- 5.66 Les produits refusés en portent clairement l'indication et sont stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils sont soit retournés au fournisseur, soit retraités, soit détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle est approuvée par une personne autorisée et fait 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 fait 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 autre lot à un stade donné de la fabrication, est préalablement autorisée. Cette récupération est effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération est enregistrée.
- 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, est évaluée par le département du contrôle de la qualité.
- 5.70 Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les médicaments ayant fait l'objet d'un retour sont détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant. Leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation dans 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, son état et l'historique de la situation ainsi que le temps écoulé depuis sa

livraison, sont pris en considération. Ces produits ne sont pas 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 fait l'objet d'un compte rendu.

Pénurie de produit due à des contraintes de fabrication

5.71 Le fabricant notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute contrainte de fabrication pouvant résulter d'une restriction anormale d'approvisionnement. Cette notification est effectuée dans un délai permettant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de rapporter la restriction d'approvisionnement aux autorités compétentes, conformément à ses obligations légales en vigueur.

CHAPITRE 6 : CONTROLE DE LA QUALITE

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 participe 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.

Généralités

- 6.1 Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication se dote d'un département de contrôle de la qualité. Ce département est 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 sont 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 suivent des procédures écrites et, le cas échéant, sont enregistrées.
- 6.3 L'évaluation des produits finis prend 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 a accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité

- 6.5 Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité répondent 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 sont 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 est mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

Documentation

6.7 La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité suit les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants sont 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 de 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 est conservé conformément aux principes établis au chapitre 4 sur l'archivage des documents relatifs aux lots.

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 sont conservées et peuvent être retrouvées rapidement.

Échantillonnage

6.11 Le prélèvement d'échantillons s'effectue 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 sont représentatifs du lot de matières premières, d'articles ou de produits finis 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 des risques.

6.13 Les récipients contenant les échantillons portent 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 dans la ligne directrice particulière XIX.

Contrôle

6.15 Les méthodes d'analyse sont 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 sont enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques sont évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

6.17 Les contrôles effectués sont enregistrés et les enregistrements comprennent 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, sont réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats sont enregistrés.

6.19 Une attention particulière est 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 se font selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles est proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.

- 6.20 Les substances de référence sont appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence sont clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci sont 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 officiellement répertoriées sont utilisées pour l'objet défini dans la pharmacopée 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 portent 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 est 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 sont 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) est indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation sont 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 sont préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture fait l'objet d'une vérification avant leur emploi.
- 6.24 Les milieux microbiologiques et les souches utilisés sont décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention des résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques est définie, documentée et scientifiquement justifiée.
- 6.25 Les animaux destinés au contrôle des composants, matières premières ou produits finis sont, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils sont gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue. Ils sont entretenus et manipulés dans le respect des textes relatifs à la protection animale et de manière à garantir la qualité des données recueillies. Ils sont identifiés et font 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 est 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 demeure et est censé demeurer, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.
- 6.28 Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné est évalué et étudié dans les conditions ambiantes.
De plus, le programme inclut 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 est établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats font l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) sont qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de la ligne directrice particulière XV.
- 6.30 Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité s'applique 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, sont 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 fournissent suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, pour chaque produit fabriqué, il est inclus dans le programme d'études de stabilité au moins un lot par an pour 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 est 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 sont également pris en compte.

6.34 Les résultats des études de stabilité sont 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 est établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité sont 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 font l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché est communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché est 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, est rédigée et conservée. Cette synthèse est 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 vérifie 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 est passée en revue afin de s'assurer de sa conformité aux exigences ICH/VICH actuelles. Une analyse des lacunes est réalisée et documentée afin d'identifier toute nécessité de 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 qui assure la réception) est décrit dans un protocole détaillé.

6.39 Le protocole de transfert inclus notamment les paramètres suivants

- i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ;
- ii. identification des exigences de formation supplémentaires ;
- iii. identification des substances 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 sont investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique documente le résultat du processus de manière comparative et le cas échéant identifie les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle.

6.41 Si nécessaire, les exigences réglementaires spécifiques doivent être prises en compte lors du transfert de méthodes analytiques 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.

Généralités

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

Le contrat

- 7.14 Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.
- 7.15 Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication,

l'échantillonnage et l'analyse).

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

CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS, DEFAUTS QUALITE ET RAPPELS DE PRODUITS

Principe

Afin d'assurer la protection de la santé publique, le fabricant dispose d'un système d'enregistrement et des procédures adaptées pour tracer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations relatives à un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage vétérinaires et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution. Les principes de gestion du risque qualité sont 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.

Le fabricant informe l'autorité administrative compétente 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 définit 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 définissent aussi 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 désignées, convenablement formées et expérimentées, sont responsables de la gestion des réclamations et des défauts qualité détectés. Elles prennent en charge les investigations nécessaires et décident des mesures à prendre en vue de prévenir tout risque(s) éventuel(s) lié(s), y compris les décisions de rappels. Ces personnes sont 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, ainsi que 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 sont disponibles pour gérer les échanges avec les autorités compétentes.

- 8.3. Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé en incluant notamment des personnes formées au management 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 sont documentés. Cependant la gestion centralisée ne doit pas entraîner de retards indus dans l'investigation et la gestion du défaut.

Procédures de traitement et d'investigation des réclamations incluant de potentiels défauts qualité

- 8.5. Des procédures écrites sont établies décrivant les actions à entreprendre dès la réception d'une réclamation. Toutes les réclamations sont enregistrées et évaluées afin d'établir si elles portent sur un défaut qualité potentiel 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 est envisagée et attentivement examinée.
- 8.7. Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritable défaut de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité potentiels, sont documentées de façon appropriée. Elles sont communiquées au service ou personne concernée, responsable des investigations et de la gestion des réclamations de cette nature telle que celles portant sur une suspicion d'effets 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 moins 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(es) risque(s) lié(s) au défaut qualité, basée sur la gravité et l'étendue du défaut de qualité ;
 - v. Le processus de prise de décision prévu en cas de nécessité 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 à faire en lien avec un défaut qualité et les investigations menées ;
- viii. L'identification de la (des) principale(s) cause(s) à l'origine du défaut qualité ;
- ix. La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et les actions préventives (CAPAs) appropriées en vue de résoudre le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.

Investigations et prise de décision

- 8.10. Toute réclamation relative à des défauts qualité supposés est enregistrée en incluant tous les détails originaux communiqués. La réalité et l'impact de tout défaut qualité déclaré sont documentés et évalués conformément aux principes de gestion du risque qualité afin de justifier les investigations, les décisions 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 qui pourraient comporter 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 intègrent la 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 reflètent le niveau de risque requis par le défaut aussi bien que la gravité de toute non-conformité constatée au regard du dossier d'autorisation de mise sur le marché, des spécifications du produit ou des bonnes pratiques de fabrication. De telles décisions sont prises rapidement pour garantir la sécurité de l'animal traité, de l'utilisateur ou du consommateur et sont 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, le processus de prise de décision garantit néanmoins que les mesures appropriées de réduction des risques sont prises à chaque moment de l'investigation. Toutes les décisions et mesures prises suite à un défaut qualité sont documentées.
- 8.15. Le fabricant déclare 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 préventives

- 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, aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés.
- 8.18. Des CAPA adaptées sont identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. L'efficacité des mesures correctives et préventives consécutives est mesurée.
- 8.19. Les enregistrements des défauts qualité sont revus et des analyses de tendance sont régulièrement réalisées pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent nécessitant une attention particulière.

Rappels de produit et autres mesures éventuelles de réduction du risque

- 8.20. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de risques sont 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 est 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 préventivement de façon à protéger la santé publique animale ou humaine avant que la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité soient formellement établies.
- 8.23. Les dossiers de distribution des lots/produits sont rapidement mis à la disposition des personnes responsables des rappels et contiennent 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 sont 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 met en place une procédure permettant la levée rapide des produits mis en insu lorsqu'un d'un rappel immédiat est requis. Le promoteur veille 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 est défini en concertation avec les autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique humaine et animale et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes sont également 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 est informé au préalable de toute intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux présentant une gravité avérée ou potentielle pouvant avoir un impact sérieux sur la santé publique humaine ou animale), des actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) peuvent être prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout est 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 sont discutées avec les autorités compétentes concernées. Selon son usage thérapeutique, le risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative thérapeutique autorisée est pris en compte lors de toute décision 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, est prise en accord avec l'autorité compétente.
- 8.28. Les produits rappelés sont identifiés et isolés dans une zone de stockage sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés est formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de produits rappelés est documentée et discutée avec l'autorité compétente concernée. La durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché est étudiée.
- 8.29. Le déroulement du rappel est enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés, est préparé.
- 8.30. L'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels est périodiquement évaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. Ces évaluations sont réalisées pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de simulation est envisagée. Cette évaluation est 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 sont considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes.

CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION

Principe

Les auto-inspections font partie du système d'Assurance de la Qualité et sont réalisées 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.

Généralités

- 9.1. Les recommandations relatives au personnel, aux locaux, au matériel, aux documents, à la production, au contrôle de la qualité, à la distribution des médicaments, aux dispositions prises pour traiter les réclamations, les rappels, les systèmes d'auto-inspection sont examinées 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 sont 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 font l'objet d'un compte rendu. Les rapports contiennent toutes les observations faites pendant ces auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement sont également élaborés.

LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES

Les numéros affectés aux différentes lignes directrices ne respectent pas un ordre numérique croissant afin de rester en cohérence avec d'autres référentiels communautaires ou internationaux.

Les numéros absents correspondent le plus souvent à des lignes directrices qui concernent les médicaments à usage humain dans le référentiel volume 4 Eudralex.

Numérotation actuelle	Intitulé	Numérotation Eudralex
LDP I	Fabrication des médicaments stériles	
LDPIV	Fabrication de médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques	
LDP V	Fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques	
LDP VI	Fabrication des gaz médicinaux	Annexe 6
LDP VII	Fabrication des médicaments à base de plantes	Annexe 7
LDP VIII	Echantillonnage des matières premières et articles de conditionnement	
LDP IX	Fabrication des liquides, crèmes et pommades	
LDP XI	Systemes informatisés	Annexe 11
LDP XII	Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments vétérinaires	
LDP XV	Qualification et validation	
LDP XVI	Certification par les personnes qualifiées et libération des lots	
LDP XVII	Libération paramétrique	
LDP XIX	Echantillons de référence et échantillons modèles	

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE I : FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES

Principe

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication suit strictement des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. La garantie de la stérilité et des autres aspects de la qualité des médicaments ne repose pas uniquement sur les choix de traitement terminal ou des tests réalisés sur les produits finis.

Note : Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, il faut se référer à d'autres documents tels que les recueils de normes EN/ISO.

Généralités

1. La fabrication des médicaments stériles s'effectue dans des zones d'atmosphère contrôlée; l'entrée dans ces zones se fait par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de répartition sont effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui sont menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.

3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement α en activité β de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés.

Afin de satisfaire aux conditions requises α en activité β , ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air α au repos β . L'état α au repos β est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste. L'état α en activité β est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

Les états α en activité β et α au repos β sont définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée.

Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée :

Classe A : Pour les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de répartition, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts, les points de raccordements

aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire garantissent normalement les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire délivrent de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux est démontré et validé.

Un flux d'air uni- directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type Φ boîte à gants Φ .

Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

4. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée sont classés conformément à la norme EN/ISO 14644-1.

Leur classification est clairement distincte de la surveillance de l'environnement Φ en activité Φ . La concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous.

Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	Au repos		En activité	
	0,5 Φ m	5 Φ m	0,5 Φ m	5 Φ m
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

5. Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1 m³ est prélevé à chaque point d'échantillonnage. Pour les zones de classe A, la classification particulière correspond à une classification ISO 4.8 basée sur la limite fixée pour les particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Pour les zones de classe B (au repos), la classification particulière correspond à une classification ISO 5 pour les deux tailles de particules considérées. Pour les zones de classe C (Φ au repos Φ et Φ en activité Φ), la classification particulière correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8. Pour les zones de classe D (Φ au repos Φ), la classification particulière correspond à une classe ISO 8.

Pour les essais de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points d'échantillonnage et le volume des échantillons en se basant sur la concentration maximale admissible pour la plus grande taille de particules considérée ainsi que la méthode d'interprétation des résultats obtenus.

6. Compte-tenu du taux élevé de particules supérieures ou égales à 5,0 μm susceptibles de sédimenter dans les tubes de prélèvements longs, des compteurs de particules portables équipés de tubes courts sont utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes isocinétiques sont utilisées sous les flux d'air unidirectionnels.

7. La classification Φ en activité Φ peut être démontrée pendant les opérations de routine, des opérations simulées ou pendant la validation du procédé de fabrication à l'aide d'un milieu de

culture puisqu'il est demandé à cette occasion de reproduire les situations les plus défavorables. La norme ISO 14644-2 fournit des informations sur les essais à réaliser pour démontrer le maintien de la conformité aux classes de propreté définies.

Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

8. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée sont surveillés **24** en activité **24** de façon systématique et les emplacements de prélèvements sont définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

9. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière est conduite pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés où des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou de présenter un risque, dû par exemple à des organismes vivants ou à des risques radioactifs. Dans ces cas, la surveillance des opérations de montage des équipements ne peut être entreprise que préalablement à l'exposition au danger. Une surveillance est également réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication. Les zones de classe A sont surveillées selon une fréquence et avec des volumes de prélèvements tels que toutes les interventions, événements transitoires et toute défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés. Il est admis qu'il est difficile de démontrer de faibles niveaux de particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ au point de remplissage du fait de la génération de particules ou de gouttelettes à partir du produit lui-même.

10. Il est recommandé d'appliquer des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée. Le niveau de surveillance particulière est déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de classe A de la zone de classe B.

Les zones de classe B sont surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soient détectées et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés.

11. Les systèmes de surveillance des particules en suspension peuvent être des compteurs de particules indépendants ou un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu est adapté à la taille de particule recherchée. Lorsque les compteurs de particules sont éloignés des têtes d'échantillonnage, les longueurs des tubulures et les diamètres de chacune des tubulures des systèmes d'échantillonnage sont pris en compte quant aux risques de perte de particules dans la tubulure. Le choix du système de surveillance prend en compte tous les risques présentés par les matières utilisées en production, par exemple celles qui entrent dans les productions d'organismes vivants ou de produits radiopharmaceutiques.

12. Les volumes d'échantillons prélevés par des systèmes automatisés pour la surveillance des zones, sont fonction de leur vitesse d'échantillonnage. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit le même que celui utilisé pour la classification des zones ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

13. Dans les zones de classe A et B, la surveillance de la concentration en particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ revêt une importance particulière car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. La détection ponctuelle de particules $\geq 5,0 \mu\text{m}$ peut être attribuée à des faux comptages liés au bruit de fond électronique, aux interférences lumineuses et autres artéfacts. Toutefois, la détection répétée ou

régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessite une enquête. De tels évènements peuvent indiquer précocement une défaillance du système de traitement d'air, de l'équipement de répartition ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

14. Les limites particulières indiquées dans le tableau 2 au repos 2 sont atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production.

15. La surveillance des classes C et D en activité est réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps d'épuration recommandés sont respectés.

16. D'autres paramètres comme la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les standards définis de propreté.

17. Le tableau ci-dessous fournit quelques exemples d'opérations qui sont réalisées dans les différentes classes. (Voir aussi les paragraphes 28 à 35).

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphes 28 -30)
A	Répartition de produits, si l'opération présente des risques inhabituels
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Répartition de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de répartition

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphes 31-35)
A	Préparation et répartition aseptiques
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage

18. Les opérations aseptiques sont fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel sont contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

19. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diam. : 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diam. : 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Note :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

20. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles imposent des mesures correctives.

Isotechnie

21. Le recours à l'isotechnie en vue de diminuer les interventions humaines dans les zones de fabrication peut réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique au contact de l'environnement des produits fabriqués de façon aseptique. Les isolateurs et les dispositifs de transfert peuvent être de conceptions très variées. La conception de l'isolateur et du local dans lequel il se trouve permet d'obtenir la qualité d'air requise dans chacune des zones. Les isolateurs sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites. Les dispositifs de transfert peuvent être équipés d'une porte simple, de doubles portes ou de systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation.

22. Toutes les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire.

23. La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'isolateur. Celle-ci est contrôlée et correspond au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

24. Les isolateurs ne sont installés qu'après une validation appropriée. Cette validation tient compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.

25. Une surveillance en routine est effectuée et comprend des essais fréquents de fuite sur l'isolateur et sur le système manchettes/ gants.

Technologie de formage/ répartition /scellage

26. Les unités de formage/ répartition /scellage sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller, en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Une unité de formage/ répartition /scellage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air efficace de classe A peut être installée dans un local de classe C au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés. **■** Au repos **■**, le local est conforme aux limites microbiologiques et particulaires et **■** en activité **■** aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage/ répartition /scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final est installé dans des locaux de classe D au moins.

27. En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants :

- conception et qualification du matériel ;
- validation et reproductibilité des opérations de nettoyage et de stérilisation en place ;
- classe du local dans lequel le matériel est installé ;
- formation et tenue vestimentaire de l'opérateur ;
- interventions dans la zone critique de la machine, et notamment toute opération d'assemblage aseptique préalable à la répartition.

Produits stérilisés dans leur récipient final

28. La préparation des accessoires et de la plupart des produits est effectuée au moins dans un local de classe D en vue d'obtenir de faibles niveaux de contamination microbologique et particulaire compatibles avec les opérations de filtration et de stérilisation. La préparation est effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque important ou inhabituel de contamination microbologique du produit (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, que sa stérilisation n'intervient pas avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos).

29. La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final est réalisée dans un local de classe C au moins.

30. Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison par exemple, de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, la répartition est effectuée à un poste de travail de classe A dans un local de classe C au moins. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition avant stérilisation finale sont généralement effectuées dans un local de classe C.

Préparation aseptique

31. Après nettoyage, les accessoires sont manipulés dans un local de classe D au moins. La manipulation des matières premières et accessoires stériles qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation ou à filtration stérilisante est réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

32. La préparation de solutions qui subissent ultérieurement une filtration stérilisante est effectuée dans un local de classe C ; sinon, la préparation du matériel et des produits se fait à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

33. La manipulation et la répartition des produits fabriqués aseptiquement sont effectuées à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

34. Le transfert, avant bouchage, de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, s'effectue soit à un poste de travail de classe A dans un local de classe B, soit dans des chariots de transfert scellés dans un local de classe B.

35. Pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition se font à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B, si le produit est exposé et s'il n'est pas filtré ultérieurement.

Personnel

36. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles s'effectuent, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.

37. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones reçoivent une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation comporte des éléments d'hygiène et de microbiologie. Si du personnel extérieur n'ayant pas bénéficié d'une telle formation est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction), il convient d'assurer leur information et leur supervision.

38. Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne pénètre dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles, qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.

39. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il est demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif sont décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

40. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

41. Le changement et le lavage des vêtements sont effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

42. Les vêtements et leur qualité sont adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations.

43. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont portés. Des mesures appropriées sont

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 sont 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 sont portés. Le tissu ne libère pratiquement pas de fibres ou de particules.

Classe A/B : une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont portés. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère pratiquement pas de fibres ou de particules et retient les particules émises par l'opérateur.

44. Les vêtements personnels ne sont pas introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) est fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations ; les masques et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.

45. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée sont nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations s'effectuent selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

Locaux

46. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes sont lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

47. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il n'y a pas de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel sont réduits au minimum. Les portes sont d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne seraient donc pas souhaitables pour cette raison.

48. Les faux plafonds sont scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

49. Les canalisations et les gaines sont installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

50. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour sont installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure sont équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

51. Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux sont efficacement ventilés avec de l'air filtré. La dernière

partie du vestiaire relève, **2** au repos **2**, de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne sont installés que dans la première partie des vestiaires.

52. Les différentes portes d'un sas ne sont pas ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore est utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

53. Une alimentation en air filtré maintient en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et ventile efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes sont de 10 à 15 pascals (valeurs guides). Une attention particulière est apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires propres destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air extrait de la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

54. Il est démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

55 L'alimentation en air est munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de différentiel de pression et ce différentiel de pression est régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

Matériel

56. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (ex. : tunnel de stérilisation).

57. Dans la mesure du possible, le matériel, les appareils et les installations techniques sont conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci est effectuée, dans la mesure du possible, après la remise en état.

58. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

59. Les installations de traitement et de distribution de l'eau sont conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables est produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

60. L'ensemble du matériel, tels que les stérilisateur, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres évents et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, est validé et entretenu de façon planifiée. La remise en service est approuvée.

Désinfection

61. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Elles sont minutieusement nettoyées, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

62. Les désinfectants et les détergents sont contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions sont conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée à moins qu'elles n'aient été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B sont stériles.

63. La fumigation des zones d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

Production

64. Des précautions sont prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.

65. Des médicaments d'origine microbienne ne sont pas préparés ou ne font pas l'objet d'une répartition dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, la répartition de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer, après inactivation, dans les mêmes locaux que ceux utilisés pour la répartition d'autres médicaments stériles.

66. La validation des procédés de fabrication aseptique comprend la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture (test de répartition aseptique). Le choix du milieu de culture dépend d'une part de la forme pharmaceutique du produit et d'autre part de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif.

67. Le test de simulation du procédé de fabrication se rapproche le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprend les étapes critiques. Il prend également en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions normales ainsi que les situations considérées comme les cas les plus défavorables.

68. Les tests de simulation du procédé sont réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes et sont répétés à intervalles réguliers et après toute modification significative du système d'alimentation en air filtré, des équipements, du procédé ou du nombre d'équipes. Les tests de simulation sont normalement répétés deux fois par an, pour chaque équipe et chaque procédé.

69. Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de simulation permet d'évaluer correctement le procédé. Pour les lots de petite taille, le nombre de contenants remplis est au moins égal à la taille d'un lot de production. L'objectif est de **0** zéro contenant contaminé **0** et les règles suivantes s'appliquent :

- Quand le nombre d'unités remplies est inférieur à 5000 contenants, aucun contenant contaminé n'est détecté.

- Quand le nombre d'unités remplies est de 5000 à 10 000 unités :

a) une unité contaminée conduit à une enquête incluant la possibilité de répéter le test de simulation

b) deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.

- Quand le nombre d'unités remplies est supérieur à 10 000 unités :

a) une unité contaminée conduit à une enquête

b) deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.

70. Quelle que soit la taille du lot, des contaminations microbiennes sporadiques peuvent indiquer un faible niveau de contamination qui doit faire l'objet d'une enquête.

L'enquête menée suite à des non conformités avérées intègre l'évaluation du risque de non- stérilité des lots fabriqués depuis le dernier test de simulation de répartition aseptique conforme.

71. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.

72. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci sont régulièrement contrôlées. Ce contrôle porte sur la contamination chimique et biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises sont consignés et conservés.

73. Les activités sont limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne sont pas trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

74. La contamination microbienne des matières premières est minimale. Les spécifications comportent des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

75. Les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

76. Des mesures sont prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulaire des produits finis.

77. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

78. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limitée est fixée en fonction des conditions de stockage.

79. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien est le plus bref possible. Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de stockage.

80. La biocharge (contamination microbienne) est contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite est fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. La détermination de la biocharge est réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final. Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées (surdestruction) sont définis pour les stérilisations finales, la biocharge peut être surveillée à une fréquence pré-établie et justifiée. Pour les produits autorisés en libération paramétrique, la détermination de la biocharge est réalisée sur chaque lot et considérée comme un contrôle en cours de procédé. Le niveau de contamination en endotoxines est contrôlé si nécessaire. Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes, sont filtrées sur un filtre anti-microbien, si possible immédiatement avant la répartition.

81. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques sont stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte, scellés dans le mur ou suivant une procédure garantissant une non contamination. Les gaz non combustibles passent au travers d'un filtre antimicrobien.

82. L'efficacité de toute nouvelle procédure est validée et la validation vérifiée à intervalles déterminés sur la base de résultats antérieurs ou lors de toute modification significative du procédé ou du matériel.

Stérilisation

83. Toutes les méthodes de stérilisation sont validées. Une attention particulière est portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée Européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une simple solution aqueuse ou huileuse. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation est conforme à l'autorisation d'ouverture de l'établissement et à l'autorisation de mise sur le marché.

84. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode est contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats sont consignés.

85. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits est soumise au traitement requis. La conception du procédé garantit une bonne exposition au traitement.

86. Des schémas des chargements validés sont établis pour chaque méthode de stérilisation.

87. Les indicateurs biologiques sont considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils sont stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Leur qualité est vérifiée à l'aide de témoins positifs. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions en vue d'éviter qu'ils soient à l'origine de contaminations microbiennes.

88. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être est évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires est étiqueté de façon claire et porte le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandes pour autoclave peuvent être utilisés le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais ils ne garantissent pas la stérilité du lot.

89. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation peuvent être consultés. Ils sont approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

Stérilisation par la chaleur

90. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur est enregistré sur un diagramme indiquant le temps et la température sur une échelle suffisamment grande ou par tout autre dispositif suffisamment juste et précis. La position des sondes permettant l'enregistrement ou le contrôle de la température est déterminée au cours de la validation. La température est, s'il y a lieu, contrôlée grâce à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit.

91. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne remplacent pas les contrôles physiques.

92. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps est déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

93. Après le plateau de stérilisation d'un cycle, des précautions sont prises pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit est stérile, sauf s'il peut être démontré que tout flacon non étanche sera refusé.

Chaleur humide

94. La température et la pression sont toutes deux utilisées pour contrôler le procédé. Le système de pilotage est normalement indépendant du système de surveillance et des enregistrements. Les systèmes de pilotage et de contrôle automatiques sont validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du procédé. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation sont enregistrées et contrôlées par l'opérateur. Les résultats des enregistreurs de température indépendants de l'autoclave sont comparés en routine à ceux enregistrés durant le cycle de stérilisation. Pour des stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre subit régulièrement des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.

95. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, sont emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge est en contact avec l'agent stérilisant à la température et à la durée requises.

96. La vapeur utilisée pour la stérilisation est de qualité convenable et ne contient pas d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel.

Chaleur sèche

97. Le procédé comporte une circulation d'air dans la chambre et maintient une surpression pour empêcher l'entrée d'air non stérile. Tout air entrant passe sur un filtre à haute efficacité (HEPA).

Lorsque la méthode est aussi utilisée pour la destruction des pyrogènes, la validation comporte l'utilisation d'endotoxines.

Stérilisation par irradiation

98. La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation d'accessoires et de produits sensibles à la chaleur. Compte tenu que de nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, cette méthode n'est acceptable que si l'absence de détérioration a été démontrée expérimentalement. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas normalement une méthode acceptable de stérilisation.

99. La dose d'irradiation est mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, sont utilisés. Les dosimètres sont introduits dans la charge en nombre suffisant et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'irradiateur. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils sont employés dans les limites de validité de leur calibration. Les dosimètres sont lus peu de temps après leur exposition aux radiations.

100. Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme un moyen de contrôle supplémentaire.

101. Les procédures de validation démontrent que les variations de densité des conditionnements ont été prises en considération.

102. Des procédures permettent d'éviter les risques de confusion entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement porte un indicateur radio-sensible montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

103. La dose totale d'irradiation est administrée en un intervalle de temps prédéterminé.

Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

104. Cette méthode n'est employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit est démontrée et il est prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.

105. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel. Des précautions sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.

106. Avant l'exposition au gaz, les produits atteignent le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre tient compte de l'exigence de diminuer le temps avant stérilisation.

107. Chaque cycle de stérilisation est surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue fait partie du dossier de lot.

108. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation comportent la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température sont enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements font partie du dossier de lot.

109. Après la stérilisation, la charge est stockée selon une méthode établie et dans un endroit ventilé, pour favoriser l'élimination du gaz résiduel et des produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce procédé est validé.

Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final

110. La filtration seule n'est pas considérée comme suffisante lorsqu'il est possible d'effectuer une stérilisation dans le récipient final. Parmi les méthodes actuellement disponibles, c'est la stérilisation à la chaleur humide qui est préférée. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou les liquides peuvent être filtrés sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal de 0,22 micron (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, puis, recueillis dans un récipient stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager de compléter la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

111. Etant donné que la filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation, une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale est effectuée aussi près que possible du point de répartition.

112. Les caractéristiques des filtres sont telles que le relargage de fibres soit minimal.

113. L'intégrité des filtres stérilisés est contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre sont déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles font partie du dossier de lot. L'intégrité des filtres évents et des filtres à gaz situés aux points critiques est confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres est confirmée à intervalles de temps appropriés.

114. Le même filtre n'est pas utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

115. Le filtre n'altère pas le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en relargant d'autres substances.

Dernières étapes de la fabrication

116. Les récipients lyophilisés partiellement bouchés sont maintenus sous classe A jusqu'à ce que le bouchon soit entièrement inséré.

117. Les récipients sont fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, sont soumis à 100% à des essais démontrant leur intégrité. Pour les autres types de récipients, le test d'intégrité est réalisé sur la base d'un échantillonnage, selon des procédures appropriées.

118. Pour les récipients répartis de façon aseptique, le système de fermeture n'est pas complet tant que la capsule d'aluminium n'a pas été sertie sur le bouchon. Le sertissage de la capsule intervient le plus rapidement possible après l'insertion du bouchon.

119. Comme l'équipement utilisé pour le sertissage des capsules peut générer d'importantes quantités de particules non-viables, il est situé dans un emplacement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.

120. Le sertissage des capsules peut être considéré comme partie intégrante du procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme une opération réalisée en dehors de la zone stérile. Dans ce dernier cas, les récipients sont protégés par un flux d'air de classe A de la sortie de la zone stérile jusqu'au sertissage de la capsule.

121. Les flacons dont le bouchon est manquant ou mal placé sont rejetés avant le sertissage de la capsule. Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures appropriées sont utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour minimiser les risques de contamination microbienne.

122. Des dispositifs de protection ou des isolateurs peuvent permettre d'assurer les conditions requises et de limiter les interventions humaines directes pendant les opérations de sertissage.

123. Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide est vérifié après un délai approprié et prédéterminé.

124. Après la répartition, les produits à usage parentéral subissent un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il est fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé est validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles sont enregistrés.

Contrôle de la qualité

125. L'essai de stérilité appliqué au produit fini est considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir la stérilité. L'essai est validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

126. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle en continu de l'ensemble des étapes de fabrication.

127. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, et doivent comporter en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

a- pour les produits qui ont été répartis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients répartis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque intervention importante.

b- pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IV : FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES

Note : Ce chapitre s'applique à tous les médicaments vétérinaires visés par l'article L.5141-2 du Code de la Santé Publique à l'exception des médicaments immunologiques vétérinaires qui font l'objet de la ligne directrice particulière V.

Fabrication des prémélanges médicamenteux

Dans le cadre de cette section, on entend, aux termes du Code de la Santé Publique par :

- aliment médicamenteux, tout médicament vétérinaire, constitué à partir d'un mélange d'aliments et de prémélange médicamenteux présenté pour être administré à des animaux sans transformation, dans un but thérapeutique, préventif ou curatif au sens de l'alinéa premier de l'article L.5111.1 du Code de la Santé Publique ;
 - prémélange médicamenteux, tout médicament vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.
1. La fabrication de prémélanges médicamenteux nécessite l'emploi de grandes quantités de produits végétaux susceptibles d'attirer des insectes et des rongeurs. Les locaux sont conçus, équipés et réalisés de manière à réduire ce risque au maximum (cf point 3.4. dispositions générales) et ils font également l'objet d'un programme de lutte antiparasitaire régulière.
 2. Etant donné l'importance du volume de poussière libéré au cours de la production du produit en vrac utilisé pour les préparations, il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et pour faciliter le nettoyage (point 3.14 des dispositions générales), par exemple en installant, dans la mesure du possible, des systèmes de transport hermétiques et d'extraction de poussière. L'installation de tels systèmes ne dispense cependant pas du nettoyage régulier des zones de production.
 3. Les fabrications sont menées de façon à garantir l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre notamment lorsque les phases du procédé de fabrication sont susceptibles d'altérer de façon significative la stabilité du ou des principes actifs.
 4. Il convient de fabriquer les prémélanges dans des zones spécifiques qui, dans la mesure du possible, sont indépendantes des zones de fabrication d'autres médicaments. Si ce n'est pas le cas, les locaux de fabrication des prémélanges seront entourés d'une zone tampon servant à les isoler des autres zones de fabrication en vue de réduire le risque de contamination.

Fabrication des ectoparasitiques

5. Par dérogation au point 3.6. des dispositions générales, la production et le conditionnement primaire des ectoparasitiques à usage vétérinaire destinés à une application externe, sont autorisés par campagne et dans une zone spéciale réservée aux pesticides. En revanche, la production d'autres catégories de médicaments vétérinaires ne s'effectue pas dans des zones de ce type.
6. Il convient d'employer des procédures de nettoyage adéquates et validées afin d'éviter les contaminations croisées, et de prendre des mesures qui garantissent la sécurité du stockage des médicaments vétérinaires conformément aux dispositions prévues dans le guide.

Fabrication des médicaments vétérinaires contenant des substances sensibilisantes ou toxiques

7. L'utilisation de pénicillines en médecine vétérinaire ne comporte pas le même risque d'hypersensibilité que chez l'homme. Par contre d'autres substances peuvent être sensibilisantes ou toxiques pour une ou plusieurs espèces animales.

Les exigences relatives à la fabrication de pénicillines dans des locaux autonomes (point 3.6 des dispositions générales) peuvent, bien qu'il soit souhaitable de les respecter, être levées si les locaux sont exclusivement réservés à la fabrication de médicaments vétérinaires. Il convient toutefois, de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter les contaminations croisées ainsi que tout risque pour la sécurité des opérateurs, conformément aux dispositions prévues dans ce guide. Dans ce cas, les médicaments contenant des pénicillines sont fabriqués par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquats et validés.

Pour les autres substances susceptibles d'être toxiques ou sensibilisantes pour une espèce donnée, il convient de mettre en place des mesures et des procédures validées afin d'éviter les contaminations croisées. Les mesures peuvent consister en l'utilisation de locaux séparés ou en fabrication par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquat et validé.

Conservation des échantillons¹

8. Vu le volume important de certains médicaments vétérinaires dans leur emballage final, en particulier les prémélanges. Il peut s'avérer impossible pour les fabricants de conserver les échantillons de chaque lot dans l'emballage final. Les fabricants font néanmoins en sorte que des échantillons d'une taille suffisante, représentatifs de chaque lot, soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues dans le guide.
9. Dans tous les cas, le conditionnement utilisé pour le stockage sera constitué du même matériau que le conditionnement primaire du médicament commercialisé.

Médicaments stériles vétérinaires

10. Certains médicaments vétérinaires stérilisés dans leur récipient final peuvent, sous réserve d'acceptation par les autorités compétentes, être fabriqués dans une zone d'atmosphère contrôlée d'une classe inférieure à celle requise à la ligne directrice particulière concernant les **2** préparations stériles **2**, mais néanmoins dans un environnement de classe D, au moins.

¹ Des recommandations spécifiques relatives à l'échantillonnage sont précisées dans la ligne directrice particulière XIX- (Echantillons de référence et échantillons modèles).

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE V : FABRICATION DE MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VETERINAIRES

Principe

La fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires présente plusieurs caractéristiques qui sont prises en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'Assurance de la Qualité. Etant donné le nombre des espèces animales et de leurs agents pathogènes, les médicaments fabriqués sont extrêmement variés, alors que le volume de fabrication est souvent faible. C'est pourquoi les fabrications ont souvent lieu **□** par campagne **□**.

En outre, la nature du procédé de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc.) oblige à assurer aux produits une protection particulière contre les contaminations directes et les contaminations croisées.

Il convient de protéger également l'environnement, en particulier lorsque la fabrication comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques.

Il convient enfin d'assurer au personnel une protection spécifique lorsque le procédé de fabrication nécessite l'utilisation d'agents pathogènes pour l'homme.

Ces facteurs, qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des médicaments immunologiques et aux limites des essais de contrôle de la qualité, spécialement pour le contrôle du produit fini, confèrent un rôle primordial au système d'Assurance de la Qualité. On n'insistera jamais trop sur la nécessité de maîtriser tous les aspects des B.P.F. décrits ci-après ainsi que ceux qui figurent dans les règles générales du Guide.

Il est particulièrement important que les données fournies par le contrôle des divers aspects des B.P.F. (équipement, locaux, produits, etc.) soient rigoureusement évaluées et que des décisions éclairées soient prises et consignées.

Personnel

1. Tout le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) employé dans des zones où sont fabriqués des produits immunologiques reçoit une formation en matière d'hygiène et de microbiologie et toutes les informations pertinentes dans ces domaines. Il convient également de lui assurer une formation complémentaire portant spécifiquement sur les produits avec lesquels il travaille.
2. Le personnel responsable, sans préjudice de la qualification requise pour occuper les postes clés (voir également chapitre 2 points 2.3 à 2.7), a une formation en règle dans certains ou la totalité des domaines suivants :
 - bactériologie,
 - biologie,
 - biométrie,
 - chimie,
 - immunologie,
 - parasitologie,
 - pharmacologie,
 - virologie.

Il a également les connaissances appropriées quant aux mesures de protection de l'environnement.

3. Le personnel se protège contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés pour la production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont

utilisés, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter toute contamination du personnel par ces agents ou par des animaux d'expérimentation. Le personnel est soumis à un examen médical périodique et le cas échéant vacciné.

4. Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel leur servant de porteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.
5. Pour les produits immunologiques, les risques de contamination et de contamination croisée par le personnel sont particulièrement importants.

Les contaminations par le personnel sont évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production.

Les contaminations croisées par le personnel de production sont évitées par des dispositions et des procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à une autre sans avoir pris les mesures appropriées pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne se déplacent pas d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux, à une zone où d'autres produits ou organismes sont ou ont été manipulés.

Dans les cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production respecte certaines mesures de décontamination clairement définies, comme changer de vêtements et de chaussures et, si nécessaire, se doucher.

Ne constitue pas un risque de contamination croisée, le personnel pénétrant dans une zone de confinement pour contrôler les cultures en récipients scellés dont la surface est décontaminée, si les organismes n'ont pas été manipulés en circuit ouvert au cours des douze dernières heures, à moins que ces organismes ne soient qualifiés d'exotiques.

Locaux

6. Les locaux sont conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement. Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.
Le degré de contrôle exercé reflète la nature de l'organisme utilisé. Chaque zone est, au minimum, maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permet une élimination efficace des contaminants de l'air.
7. Les agents biologiques vivants sont manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement est adapté à la pathogénicité du micro-organisme et au fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques (d'autres législations pertinentes, comme celles relatives aux organismes génétiquement modifiés s'appliquent également : Code de l'environnement, chapitre III du titre III du livre IV relatif à la dissémination volontaire et la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés et les textes pris pour son application ainsi que celles relatives à la protection des travailleurs exposés à des agents biologiques pathogènes : Code du travail articles R.231-64-1 et R.231-61-1, Code de la santé publique article L.5139 et les textes pris pour application.

8. Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration, sont manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.
9. Les opérations en circuit ouvert et qui font intervenir des produits ou des composants qui ne seront plus stérilisés ultérieurement, sont effectuées à un poste de travail placé sous flux d'air laminaire (classe A) ce dernier étant lui-même dans une zone de classe B.
10. Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et de développement, activités de diagnostic, etc.), sont effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre les mesures de confinement et d'isolement appropriées.

Le degré de confinement est en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Le confinement primaire repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières. Le confinement secondaire 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/ou de stérilisateur pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières. Le concept de confinement peut également s'appliquer au matériel.

Dès lors que des activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement est capable de maîtriser tous les risques de ce genre.

Des conditions de confinement peuvent également être requises si des manipulations d'agents biologiques vivants ont lieu à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production.

11. Les locaux de confinement sont faciles à désinfecter et possèdent les caractéristiques suivantes :

- a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur.

- b) des locaux en dépression par rapport aux locaux voisins.

Le traitement de l'air de ces locaux est indépendant et dans la mesure du possible sans recyclage de l'air dans la zone. L'air de ces locaux est aspiré et rejeté au travers de filtres HEPA. Lorsque l'air est remis en circulation dans la même zone, il subit une filtration supplémentaire à l'aide de filtres HEPA. Cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par les filtres HEPA de la zone. Lorsque l'air est recyclé d'une zone à une autre, il passe par deux filtres HEPA.

L'intégrité des filtres est contrôlée en permanence et en cas de défaillance, des mesures appropriées sont prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait.

- c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques est filtré à l'aide de deux filtres HEPA montés en série. L'air provenant des zones de production n'est pas remis en circulation.

- d) des systèmes destinés à recueillir :

- les effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant des stérilisateur, des biogénérateurs, etc.
- les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux.

Les déchets sont, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés sont éliminés selon une méthode ne présentant pas de danger.

- e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas, équipés le cas échéant de lavabos et de douches. Le gradient de pression de l'air est tel qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés hors de la zone.
 - f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas permet une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace.
 - g) Un autoclave à double porte, \bar{P} en barrière \bar{P} , afin d'en retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.
12. Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires sont équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres systèmes appropriés qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps.
- Les vestiaires reçoivent de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et sont équipés d'un système d'aspiration qui produit une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail.
- En règle générale, les sas destinés au matériel sont ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'admission d'air peuvent néanmoins être admis.
13. Les opérations de production, telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc., susceptibles d'être une source de contamination sont effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale sont manipulés avec des précautions appropriées.
14. Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) sont indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.
15. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives, il convient de ne manipuler qu'un agent biologique à la fois dans une zone.
16. Les zones de production sont conçues de manière à permettre la désinfection entre les campagnes, à l'aide de méthodes validées.
17. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccordements sont également stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccordements peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire. Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccordements sont validés pour les organismes utilisés.
- Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition que toutes les précautions soient prises afin d'éviter les contaminations croisées. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences particulières en matière de confinement sont placés dans des zones réservées.

18. Les animaleries où sont placés les animaux destinés à la production, ou utilisés pour celle-ci, sont soumises aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou les zones d'atmosphère contrôlée et séparées des autres animaleries.

Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour le contrôle de la qualité à l'aide d'un agent biologique pathogène répondent aux conditions de confinement appropriées.

19. L'accès aux zones de fabrication est réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises sont affichées d'une manière évidente.

20. La documentation relative aux locaux est facilement accessible et présentée dans un dossier de référence du site.

Le terrain et les bâtiments où ont lieu la fabrication sont décrits d'une manière suffisamment détaillée (à l'aide de plans et d'explications écrites) pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits est également clairement indiquée.

Les espèces animales installées dans les différentes animaleries sont identifiées.

Les activités effectuées sur les terrains voisins du site sont également connues et mentionnées.

Les plans des locaux des zones de confinement et des zones d'atmosphère contrôlée contiennent une description du système de ventilation mentionnant les arrivées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Il convient de préciser les gradients de pression contrôlés par un indicateur de pression.

Matériel

21. Le matériel utilisé est conçu et réalisé de manière à répondre aux exigences particulières relatives à la fabrication de chaque produit.

Avant d'être mis en service, le matériel est qualifié et validé. Il est ensuite entretenu et validé régulièrement.

22. Le matériel, le cas échéant, assure un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique.

Le matériel, est conçu et réalisé de manière à pouvoir être soit décontaminé soit stérilisé d'une manière facile et efficace.

23. Le matériel clos, utilisé pour assurer un confinement primaire de l'agent biologique, est conçu et réalisé de manière à éviter toute fuite et la formation de gouttelettes et d'aérosols.

Les entrées et les sorties de gaz sont protégées pour assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants.

L'introduction et le retrait de substances ont lieu à l'aide d'un système fermé stérilisable ou sous un flux d'air laminaire approprié.

24. Le matériel, si nécessaire, est stérilisé d'une manière appropriée avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur sèche pressurisée. Si la nature du matériel empêche d'utiliser une méthode de stérilisation à la vapeur, d'autres méthodes peuvent être acceptables. Il est important de ne négliger aucun élément de matériel isolé, comme les centrifugeuses de paillasse et les bains-marie.

Le matériel utilisé pour des étapes de purification, de séparation ou de concentration est stérilisé ou désinfecté, au moins entre différents produits. Il convient d'étudier les conséquences des méthodes de stérilisation sur le fonctionnement du matériel dans le but de déterminer la durée de vie de ce dernier.

Toutes les procédures de stérilisation sont validées.

25. Le matériel est conçu de manière à éviter tout mélange entre les différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres sont identifiés selon leur fonction. Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes et cellules, sont placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour différents types de cellules ou d'organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients. Les récipients de culture sont étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peuvent présenter des difficultés particulières et font l'objet d'une attention spéciale.

Le matériel destiné au stockage d'agents ou de produits biologiques est conçu ou utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés sont étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches. Les articles comme les lots de semences, de cellules et d'organismes sont stockés dans des appareils spécifiques.

26. Certains appareils sont équipés de systèmes d'enregistrement et si nécessaire d'alarme, comme par exemple les étuves, incubateurs etc.

Il convient de mettre en place un système d'entretien préventif accompagné d'une analyse des variations des données enregistrées, dans le but d'éviter les pannes.

27. Le chargement des lyophilisateurs est effectué dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée appropriée.

L'environnement immédiat des lyophilisateurs est contaminé lors de leur déchargement. C'est pour cette raison que la pièce d'atmosphère contrôlée où se trouve un lyophilisateur à porte unique est décontaminée avant d'y introduire un nouveau lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne le même organisme. Les lyophilisateurs à deux portes sont stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée.

Les lyophilisateurs sont stérilisés conformément au point 24. En cas de fabrication **2** par campagne **2**, ils sont, au moins, stérilisés après chaque campagne.

Animaux et animaleries

28. Les animaleries, les soins et la quarantaine applicables aux animaux répondent aux exigences générales de la réglementation nationale sur l'expérimentation animale.

29. Les animaleries sont séparées des autres aires de production et sont conçues de manière appropriée.

30. L'état de santé des animaux utilisés pour la production est défini, contrôlé et consigné. Certains animaux sont traités conformément aux instructions données dans les monographies spécifiques (par exemple les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques).

31. Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués font l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler les risques éventuels.

Désinfection - Elimination des déchets

32. La désinfection et l'élimination des déchets et des effluents peuvent revêtir une importance particulière lors de la fabrication de produits biologiques. C'est pourquoi il convient d'être

extrêmement vigilant en ce qui concerne les procédures et le matériel destinés à éviter toute contamination de l'environnement ainsi que lors de leur validation ou de leur qualification.

Production

33. Etant donné l'importante variété des produits, le nombre d'étapes que comporte souvent la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires et la nature des processus biologiques concernés, il convient de respecter extrêmement soigneusement les procédures opérationnelles validées et les contrôles en cours de fabrication et de maintenir toutes les étapes de la production sous une surveillance constante.
Il convient, en outre, d'accorder une attention particulière aux matières premières, aux milieux et aux conditions d'utilisation des systèmes de lot de semence.

Matières premières

34. Des spécifications écrites précisent clairement les caractéristiques appropriées des matières premières. Ces spécifications contiennent tous les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières ainsi que les contrôles auxquels sont soumises les matières premières. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.
35. Les résultats des contrôles effectués sur les matières premières sont conformes aux spécifications. Si les analyses sont longues (par exemple dans le cas des oeufs de poules exemptes d'organismes pathogènes spécifiques), il peut s'avérer nécessaire de traiter les matières premières avant de disposer des résultats de ces contrôles. Dans ce cas, le produit fini n'est libéré qu'à condition que les contrôles effectués sur les matières premières donnent des résultats satisfaisants.
36. Lors du choix d'une matière première, le système d'assurance de la qualité du fournisseur fait l'objet d'une attention particulière. Ce système d'Assurance Qualité détermine également la nature et l'importance des analyses requises pour le contrôle de la qualité.
37. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence est donnée si possible à une méthode de traitement par la chaleur. D'autres méthodes validées, comme l'irradiation peuvent, le cas échéant, être utilisées.

Milieux

38. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée est validée à l'avance d'une manière appropriée.
39. Les milieux sont, de préférence, stérilisés sur place ou **□** en ligne **□**. La méthode utilisée consiste, sauf impossibilité, en un traitement par la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs stériles sont eux-mêmes stériles.

Système de lots de semence et de banques de cellules

40. Afin d'éviter la dérive de certaines propriétés à la suite de la multiplication des sous-cultures ou après un grand nombre de générations, la production des médicaments immunologiques vétérinaires à partir de cultures de micro-organismes, de cellules ou de tissus, ou par propagation dans des embryons ou des animaux repose sur un système de lots de semence ou de banques de cellules.

41. Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence ou la banque de cellules du produit fini est conforme au dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.
42. Les lots de semence et les banques de cellules sont caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants est recherchée. Des critères d'acceptation sont établis pour les nouveaux lots de semence. Les lots de semence et les banques de cellules sont constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination et d'altération. Aucun autre matériel vivant ou infectieux (comme des virus ou des lignées cellulaires) n'est manipulé simultanément dans la même zone ou par la même personne au cours de la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules.
43. La constitution du lot de semence ou de la banque de cellules est effectuée dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence ou la banque de cellules et, si possible, le personnel qui le (la) manipule ainsi que l'environnement extérieur.
44. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence font l'objet d'une description complète. Il convient de prouver la stabilité et la reprise d'activité des semences et des cellules. Les récipients de stockage sont hermétiquement fermés, étiquetés d'une manière claire et stockés à une température appropriée.
Les conditions de stockage sont contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient est conservé.
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. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaires.
45. Seul le personnel autorisé peut manipuler les produits et ces manipulations sont effectuées sous le contrôle d'une personne responsable.
Les différents lots de semence ou les banques de cellules sont stockés de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules en plusieurs parties, lesquelles sont stockées dans différents endroits dans le but de réduire le risque de perte totale.

Principes opérationnels

46. Il faut éviter ou limiter la formation de gouttelettes et de mousse au cours des procédés de fabrication. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes sont effectuées dans des zones confinées ou dans des zones confinées à atmosphère contrôlée, afin d'éviter tout transfert d'organismes vivants.
47. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides et qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'organismes vivants. Il convient de disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé peut n'avoir été validé que vis-à-vis d'une de ces souches ou d'un de ces virus, à moins qu'il y ait des raisons de penser que leur résistance aux procédés ou produits utilisés soit vraiment différente.
48. Les opérations qui comportent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou un produit sont, si possible, effectuées à l'intérieur de systèmes fermés pré-stérilisés.

Si ce n'est pas possible, ces opérations sont effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire.

49. L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs, ou dans d'autres récipients, s'effectue dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Avant d'ajouter les cultures, il faut s'assurer que les récipients sont correctement raccordés.
50. Le cas échéant, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices des récipients destinés à l'addition de substances ou au prélèvement d'échantillons sont stérilisés, de préférence par la vapeur. Les systèmes et dispositifs de raccordement sont stérilisés après leur mise en place, avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés.
51. Le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre, sont désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement (voir point 47).
La documentation se rapportant à un lot peut poser un problème particulier. Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des B.P.F. sont introduits dans la zone ou peuvent la quitter. S'il apparaît qu'ils ont été contaminés par renversement d'un produit ou par aérosol, ou encore s'il s'agit d'organismes exotiques, les documents sont désinfectés systématiquement de façon appropriée lors de leur passage par un sas. Les données peuvent aussi être transférées à l'extérieur de la zone par télécopie.
52. Les déchets solides et liquides, comme les débris qui restent après la récolte des oeufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, sont stérilisés ou désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent se révéler utiles, pour le transfert et la stérilisation à l'extérieur de la zone de confinement.
53. Les articles et le matériel qui pénètrent dans une salle de production, y compris la documentation, sont soigneusement contrôlés afin de s'assurer qu'ils ont tous trait à cette production. Un bilan comparatif entre les articles et le matériel qui pénètrent dans une pièce et ceux qui en sortent est réalisé afin d'éviter leur accumulation dans la pièce.
54. Les articles et le matériel thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée passent par un autoclave ou un four à double entrée.

Les articles et le matériel qui ne résistent pas à la chaleur passent par un sas dont les portes sont munies d'un système de fermeture interactif, à l'intérieur duquel ils sont désinfectés. La stérilisation peut être effectuée ailleurs, à condition que les articles et le matériel soient recouverts d'un double emballage et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions appropriées.

55. Il convient de prendre des précautions visant à éviter toute contamination ou toute confusion au cours de l'incubation. Une procédure de nettoyage et de désinfection des étuves est mise en place. Les récipients et les étuves sont étiquetés soigneusement et clairement.
56. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives (ou lors de l'utilisation de dispositifs de fabrication totalement fermés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant à l'intérieur d'une salle de production à un moment donné (cf. point 15). Les salles de production sont correctement désinfectées entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents.

57. Les produits sont inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante. Le mélange est ensuite transféré dans un second récipient stérile, sauf si la taille et la forme du récipient permettent de le retourner et de l'agiter facilement afin de mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.
58. Il ne faut pas ouvrir les récipients contenant un produit inactivé, ni en prélever un échantillon, dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. Tout traitement ultérieur des produits inactivés a lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée de classe A ou B ou dans une enceinte fermée réservée aux produits inactivés.
59. Il convient d'accorder une attention spéciale à la validation des méthodes de stérilisation, de désinfection, ainsi que d'élimination et d'inactivation des virus.
60. La répartition, si possible, est effectuée le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant répartition sont fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.
61. Un système assure l'intégrité et la fermeture des récipients après la répartition.
62. Les flacons qui contiennent les agents biologiques vivants sont fermés de manière à éviter la contamination par d'autres produits ou la fuite d'agents biologiques dans d'autres zones ou dans le milieu extérieur.
63. Il peut, pour diverses raisons, s'écouler un certain temps entre la répartition des produits immunologiques et les opérations d'étiquetage et de conditionnement. Des procédures sont établies afin d'éviter toute confusion et d'assurer des conditions de stockage satisfaisantes pour les produits étiquetés et non étiquetés. Il faut accorder une attention spéciale au stockage des produits thermosensibles et photosensibles. Les températures et conditions de stockage sont précisées.
64. Le rendement de la production est comparé, à chaque étape, avec le rendement attendu selon le procédé utilisé. Toute différence significative fait l'objet d'une investigation.

Contrôle de la qualité

65. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments immunologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'inactivation virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, interviennent à un stade approprié de la production.
66. Il est parfois nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.
67. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être exigée.
68. La culture continue de produits biologiques est une pratique courante et il convient d'accorder une attention particulière aux exigences de ce type de méthode de production en termes de contrôle de la qualité.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE VI : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

Principe

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/82/EC (ci-dessous nommés « gaz médicaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette annexe traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicaux.

La limite entre la fabrication de la substance active et celle du médicament doit être clairement établie dans chaque dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Normalement, les étapes de production et de purification du gaz appartiennent au domaine de la fabrication de la substance active. Les gaz entrent dans le champ pharmaceutique à partir du premier stockage de gaz destiné à un usage pharmaceutique.

La fabrication des gaz substances actives et des médicaments doit être effectuée conformément aux exigences de la partie II -du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

La fabrication des gaz médicaux doit être effectuée conformément aux exigences de la partie A de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

Dans les cas exceptionnels de procédés en continu pour lesquels aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication du gaz substance active et celle du gaz médical, l'ensemble du procédé (depuis les matières premières de la substance active jusqu'au médicament produit fini) doit être considéré comme appartenant au domaine pharmaceutique. Ceci doit alors être clairement indiqué dans le dossier d'AMM.

L'annexe ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicaux dans les établissements de santé, sauf si les opérations effectuées sont assimilées à des opérations de préparation ou de fabrication industrielles. Toutefois, certaines parties pertinentes de cette annexe peuvent servir de règles de base pour ces activités.

Fabrication des gaz substances actives

Les gaz substances actives peuvent être préparés par synthèse chimique ou être obtenus à partir de sources naturelles puis être si nécessaire soumis à des étapes de purification (comme c'est le cas, par exemple, dans les unités de séparation de l'air).

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II¹ du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM. Toutefois :

(a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (cf. partie II du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM, pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments) 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).

¹ Décision ANSM Cf .introduction

(b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (cf. partie II du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (cf. partie II BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments) 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 (cf. partie II du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.

2. Lors de la production de gaz substances actives par un procédé en continu (séparation de l'air par exemple), les critères de qualité doivent faire l'objet d'une surveillance en continu. Les résultats de cette surveillance doivent être conservés de manière à permettre le suivi de leur évolution dans le temps.

3. En outre :

(a) les transferts et livraisons de gaz substances actives en vrac doivent être effectués conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 19 à 21 de cette annexe) ;

(b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 22 à 37 de cette annexe), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II du guide BPF publié par décision du Directeur général de l'ANSM pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

Fabrication des gaz médicaux

La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. La contamination du produit par l'environnement est donc minimale. Des risques de contamination (ou de contamination croisée par d'autres gaz) existent cependant en raison, notamment, de la réutilisation des récipients.

4. Les exigences applicables aux bouteilles s'appliquent de la même manière aux cadres de bouteilles (à l'exception du stockage et du transport sous abri).

Personnel

5. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicaux doivent recevoir une formation appropriée aux BPF traitant spécifiquement de ce type de produits. Ils doivent être conscients des aspects critiques importants et des dangers potentiels que présentent ces produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.

6. Le personnel des sous-traitants prestataires dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicaux (comme le personnel en charge de la maintenance des bouteilles ou robinets) doit être formé de façon appropriée.

Locaux et matériel

Locaux

7. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicaux, et il ne doit y avoir aucun échange de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Des bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles de gaz non médicaux peuvent cependant être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans les mêmes zones si les gaz concernés répondent aux mêmes spécifications que les gaz médicaux et si les opérations de fabrication sont effectuées conformément aux BPF.

8. Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, contrôle et stockage se déroulent sans risque de confusion. Les locaux doivent être organisés afin de :

(a) disposer de zones distinctes et délimitées pour les différents gaz ;

(b) séparer et identifier de façon claire les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles se trouvant à différents stades du processus (exemples :  en attente de vérification  en attente de remplissage  quarantaine  certifié  refusé  livraisons préparées .

Les méthodes utilisées pour matérialiser ces degrés de séparation dépendent de la nature, de l'étendue et de la complexité de l'ensemble des opérations. Des marquages au sol, cloisons, barrières, panneaux, étiquettes ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

9. Les bouteilles / réservoirs patients vides triés ou de retour de maintenance, ainsi que les bouteilles / réservoirs patients remplis, doivent être stockés sous abri, protégés des intempéries. Les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles remplis doivent être stockés de manière à pouvoir être livrés dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils seront utilisés.

10. Des conditions particulières de conservation doivent être assurées conformément à l'AMM le cas échéant (par exemple : mélanges de gaz pour lesquels un démélangement survient en cas de gel).

Matériel

11. Les équipements doivent être conçus de manière à garantir que le bon gaz est introduit dans le bon récipient. Il ne doit normalement pas y avoir de raccordement entre canalisations transportant des gaz différents. Si de telles connexions sont nécessaires (par exemple dans le cas d'équipements de remplissage de mélanges de gaz), la qualification doit apporter l'assurance qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée entre les différents gaz.

En outre, les rampes de remplissage doivent être munies de raccords spécifiques, qui peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales. L'utilisation sur le même site de remplissage de raccords correspondant à des normes différentes doit faire l'objet d'une attention particulière, de même que l'utilisation d'adaptateurs nécessaires dans certaines situations pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.

12. Les réservoirs cryogéniques fixes et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité définie de ce gaz. Cependant, les gaz médicaux peuvent être stockés ou transportés dans les mêmes réservoirs cryogéniques fixes, récipients de stockage intermédiaire ou citernes mobiles que les mêmes gaz destinés à d'autres applications à condition que la qualité de ces derniers soit au moins égale à celle des gaz médicaux et que les BPF soient appliquées. Dans de tels cas, une gestion des risques qualité doit être mise en place et documentée.

13. Une même installation alimentant des rampes de remplissage de gaz médical et de gaz non médical ne peut être acceptable que s'il existe une méthode validée prévenant tout reflux de la ligne de gaz non médical vers la ligne de gaz médical.

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz 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) 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 le responsable pharmaceutique, pharmacien ou vétérinaire responsable, 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 le responsable pharmaceutique, pharmacien ou vétérinaire responsable, 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 rincés 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 doive(nt) 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 médicaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de

robinets à pression résiduelle minimale 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 200bar à 15°C (et valeurs équivalentes pour les autres pressions de remplissage).

33. Les réservoirs cryogéniques mobiles retournés en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparés avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. En particulier, les réservoirs cryogéniques mobiles sans pression résiduelle doivent être préparés selon une méthode validée.

34. Il importe de procéder à des vérifications appropriées pour garantir que chaque bouteille / réservoir cryogénique mobile a été correctement rempli.

35. Chaque bouteille remplie doit faire l'objet de contrôles de fuite par une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité (voir point 36). La méthode utilisée ne doit pas induire de risque de contamination au niveau du port de sortie du robinet, et le test doit être effectué, le cas échéant, après prélèvement pour contrôle de la qualité.

36. Après remplissage, les robinets des bouteilles doivent être munis de protections contre les contaminations. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles doivent être munis de systèmes de garantie d'inviolabilité.

37. Chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile doit être étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte.

38. Dans le cas de gaz médicaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant remplissage ou directement dans les bouteilles), le procédé de mélange doit être validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

Contrôle de la qualité

39. Chaque lot de gaz médical (bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles, réservoirs fixes d'établissement de santé) doit être analysé selon les exigences du dossier d'AMM et être certifié.

40. Sauf dispositions différentes requises par l'AMM, le plan d'échantillonnage et les analyses à effectuer doivent, dans le cas des bouteilles, se conformer aux exigences qui suivent.

- (a) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille doit être analysé (identité et dosage), par cycle de remplissage i.e. chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe.

(b) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille par cycle de remplissage continu doit être analysé (identité et dosage). A titre d'exemple, un cycle de remplissage continu peut correspondre à la production d'une équipe utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac pendant une période donnée.

(c) Dans le cas d'un gaz 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 médicaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

Le contrôle de la teneur en eau doit être effectué sauf justification.

D'autres procédures d'échantillonnage et d'analyse procurant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent peuvent être justifiées.

41. Sauf si des dispositions différentes sont requises par l'AMM, les contrôles produits finis des réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Il ne peut être réalisé d'analyses par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir ont été maintenus.

42. Il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs fixes d'établissements de santé ou réservoirs patients), qui sont reemplis sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.

43. Sauf indication contraire, l'échantillothèque (échantillons de référence et échantillons modèles) n'est pas requise.

44. La mise en place de programmes de suivi des stabilités n'est pas requise dans les cas où les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (voir la [Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00](#) [2](#)).

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

Les termes relatifs à la fabrication des gaz médicaux qui ne figurent pas dans le glossaire présenté avant les règles générales du guide des Bonnes pratiques de fabrication, mais qui sont utilisés dans le présent chapitre sont définis ci-dessous

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, lorsqu'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 2001/82/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.

Réceptacle : Un réceptacle 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 : Réceptacle fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

Réservoir cryogénique mobile : Réceptacle 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 réceptacles.

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 réceptacle / 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.

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 plantes¹. La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plantes peut être une plante médicinale, une substance végétale² ou une préparation à base de plantes. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/ de la 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 pour s'assurer en permanence de la qualité de la substance végétale et in fine 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 d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, telles que définies au 1° de l'article R. 5141-1, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

² Les termes « substance végétale » et « préparation à base de plantes », tels qu'ils sont définis dans la Directive 2001/82/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 plantes¹

Activité	GACP ²	Partie II du Guide BPF des médicaments à usage humain [■]	Partie A du Présent 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 et de distillation des plantes 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 au sein des 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, et ce, afin d'en évaluer la conformité.

¹ Ce tableau développe en détail la section végétale du Tableau I dans la partie II du guide BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (Décision Directeur général de ANSM du 4/12/2013.

² Tel que publié par l'Agence européenne du médicament EMA

Locaux et matériel

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 de toutes 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 et ce, 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/ 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, et ce, afin de détecter toute altération/ substitution ou présence de matière étrangère – telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties d'organes ou de sécrétions animales, des pierres, du sable, etc. – de rouille et de signes de décomposition.

11. Les instructions de 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 véhicule ou au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des méthodes utilisées.

Contrôle de la qualité

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 œuvre.

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 et ce, afin de pouvoir procéder aux tests d'identification, de reconnaître les cas d'altération, de relever la présence d'une croissance fongique, de repérer les infestations, de déceler 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 actuelles¹ 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.

¹ Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products ref : EMA/CVMP/814/00
Rev. 2

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE VIII : ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES 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.

Personnel

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage reçoit une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation porte 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 représentatifs 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 du plan d'échantillonnage tient notamment 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 est défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.
- Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen est également 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 tient notamment compte des éléments suivants :
- la quantité reçue ;
 - la qualité exigée ;
 - la nature du matériel (par exemple : articles de conditionnement primaires ou imprimés) ;
 - les méthodes de production ;
 - la connaissance du système d'Assurance de la Qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits.

Le nombre d'échantillons prélevés est défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IX : FABRICATION DES LIQUIDES, CREMES 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 sont 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 sont conçus pour éviter la contamination des produits ou des récipients propres non fermés exposés à l'air. Dans ce cas, ils sont ventilés efficacement avec de l'air filtré.
2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes sont conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel est conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus peuvent s'accumuler et contribuer à la prolifération microbienne.
3. L'utilisation de matériel en verre est évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau de choix 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 est 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 premières livrées en vrac dans des citernes est 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 pénètrent pas dans les zones où les produits ou les récipients propres sont exposés à l'air.
8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions, etc. au cours de la répartition. Les procédés de mélange et de répartition sont validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de répartition, 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 sont spécifiées et respectées.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XI : SYSTEMES INFORMATISES

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 remplit conjointement 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

Généralités

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 actualisé de tous les systèmes concernés et de leurs fonctionnalités BPF doit être disponible. Pour les systèmes critiques, une description actualisée 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. En particulier, 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 opérationnelle

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 **Q** audit trail **Q**) 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'**Q** audit trail **Q** doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière.

10. Maîtrise des changements et de la configuration

Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie.

11. Evaluation périodique

Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation.

12. Sécurité

12.1. Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.

12.2. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.

12.3. La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.

12.4. Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure.

13. Gestion des incidents

Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives.

14. Signature électronique

Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

- a- avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;
- b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;
- c- comprendre l'heure et la date de leur application.

15. Libération des lots

Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots. De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique.

16. Continuité opérationnelle

Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés.

17. Archivage

Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée.

Glossaire

Application : Logiciel installé sur une plateforme ou un équipement défini(e) et fournissant une fonction spécifique.

Système informatisé sur mesure ou personnalisé : Système informatisé conçu de manière unique afin de convenir à un processus spécifique.

Logiciel standard du commerce : Logiciel disponible dans le commerce et conçu pour être utilisé par un large spectre d'utilisateurs.

Infrastructure informatique : Ensemble des équipements et logiciels, tels que des logiciels réseau et des systèmes d'exploitation, permettant le bon fonctionnement de l'application.

Cycle de vie : Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance.

Détenteur du processus : Personne responsable du processus opérationnel.

Détenteur du système : Personne responsable de la disponibilité et de la maintenance d'un système informatisé, ainsi que de la sécurité des données conservées par le système.

Personne qualifiée : Lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien ou vétérinaire responsable ou pharmacien ou vétérinaire délégué visés à l'article L. 5142-1 CSP ou pharmacien adjoint ou vétérinaire, par délégation du pharmacien ou vétérinaire responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. L5142-1 CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 52 de la Directive 2001/82/CE modifiée.

Tiers : Entités qui ne sont pas sous la responsabilité directe du détenteur de l'autorisation de fabrication et/ou d'importation.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XII : UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

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 se réfère à la note explicative adoptée par le comité des médicaments vétérinaires sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments (3AQ4a volume IIIA).

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.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayon bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma : deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

1°) *Traitement par lot* : le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active.

2°) *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 irradie 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.

En règle générale, lorsque ces établissements sont situés sur le territoire national, ils sont l'un comme l'autre titulaires de l'autorisation administrative prévue à l'article L.5142-1 du Code de la Santé Publique. Si l'exploitant ne bénéficie pas de cette autorisation, il admet qu'il est soumis aux inspections de l'autorité administrative compétente.

Lorsque ces établissements sont situés dans un autre Etat membre de l'Union Européenne, ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen, ils sont l'un comme l'autre 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 garantit que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose fixée par le fabricant pharmaceutique.

3. La dose requise et notamment la justification des limites est 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 est conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage est 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 est 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 sont 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  (3AQ4a volume IIIA).
10. La validation comporte 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 inclut au moins 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 est précisée et validée ;
 - c) la disposition des conteneurs pour l'irradiation autour de la source (traitement 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 inclut tous les points 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 sans défaut, dans des limites prédéterminées, lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé.

Dans le cadre de la présente ligne directrice particulière, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne peuvent pas 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 porte 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 convoyeur ;
- 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 sont introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres sont 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 sont 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 1 m x 1 m x 0,5 m, 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 les paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de chargement donnés.
20. Pour une répartition optimale 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 les dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise, est établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.
22. Les paramètres de l'irradiateur restent constants et sont 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 sont 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 sont 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 particulière.
26. Les paramètres de l'irradiateur restent constants, sont 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 sont conservés.

Nouvel essai de mise en service

27. Il est 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 sont conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une confusion. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs clos pour irradiation, les conteneurs de produits pharmaceutiques ne sont pas nécessairement 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 radionucléides émanant de la source est exclue.

Traitement

29. Les récipients d'irradiation sont 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 est 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 est établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.
31. Des détecteurs de rayonnements servent à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne constituent pas le seul moyen de différenciation utilisé ni ne servent 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 du fabricant est nécessaire et l'opération se déroule dans

un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation sont notifiées au fabricant si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.

34. Les produits non irradiés sont à tout moment isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (point 31) et la conception correcte des locaux (point 28) contribuent notamment à cet objectif.

Irradiateurs gamma

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres sont 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 au moins sont 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 est placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur est continuellement contrôlée et enregistrée.
38. Dans les modes de traitement par lots, les déplacements de la source et les temps d'exposition sont contrôlés et enregistrés pour chaque lot.
39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou la vitesse du convoyeur peut s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse est enregistrée et respectée.

Irradiateurs par faisceau électronique

40. Un dosimètre est 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, les dites variables sont 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 de produits reçus, irradiés et expédiés concordent entre elles et correspondent aux documents qui les accompagnent. Toute erreur est rapportée et comprise.
43. L'exploitant de l'installation d'irradiation certifiée par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.
44. Les dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation sont vérifiés et signés par un responsable désigné, puis conservés. L'exploitant de l'installation et le fabricant pharmaceutique conviennent 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 est 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

Le contrôle microbiologique est 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.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV : 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. Ces principes peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à EudraLex, Volume 4, Partie II. 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.

Généralités

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 l'étendue 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 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, du matériel, 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 ne relève pas nécessairement du 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, du matériel, des systèmes et des procédés du site et le 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 le développement des critères d'acceptation ;
- vi. Les références aux documents existants ;
- vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, 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 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 combinés, 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. Ces protocoles peuvent être complétés par des documents ou protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.

2.7 Tout changement significatif d'un protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de conduite, 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 examinée 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 conclusion finale formulée quant à l'issue de la validation

2.10 Une libération officielle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être formalisée par 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 SYSTEMES

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 fin de l'emploi du matériel, 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 Les équipements, en particulier s'ils intègrent une technologie nouvelle ou complexe, peuvent être évalués, 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, sur le site du 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, de canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications
- ii. Vérification de l'installation correcte 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 inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas.

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 les différentes tailles de lot susceptibles d'être fabriquées avec le procédé (gamme de fonctionnement du procédé visé), sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment la validation de l'éventail de production (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 requalification 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 par ailleurs 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 procédé¹.

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 lier le développement du produit et 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 de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des dosages commercialisés et des sites de fabrication concernés. L'approche matricielle ou d'encadrement peut être justifiée pour de nouveaux produits si l'on dispose de connaissances larges du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié.

5.5 Lors du transfert de procédé de produits d'un site à un autre ou sur le même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant l'approche matricielle ou d'encadrement. Les informations existantes sur ce produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins être mises à disposition. Il peut également être envisagé, si cela est justifié, d'utiliser une approche matricielle pour la sélection des tailles de lots de contenants ou de types de contenants à évaluer.

5.6 Lors du transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent impérativement être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes de l'autorisation de mise sur le marché en cours 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. 22, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

5.9 L'équipement, 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.

¹ Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions
EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016

5.10 Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé découlant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, en l'absence de toute 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 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) ou, le cas échéant, pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer une 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 validation, aux critères de vérification du procédé en continu (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.

5.15 *[item spécifique pour les médicaments à usage humain]*

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 un niveau élevé d'assurance que le procédé est capable de fabriquer systématiquement 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 de l'équipement/des installations à utiliser (y compris l'équipement 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 exister pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé pour 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 robustes.

5.27 Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après changements 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 capacité 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, par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évalué.

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 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 défectueux, le 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, en l'absence de toute justification contraire.

7 VALIDATION DU CONDITIONNEMENT

7.1 La variation des paramètres de fonctionnement de l'équipement, 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, l'équipement du conditionnement primaire et extérieur du produit fini et du produit vrac doit être qualifié.

7.2 La qualification de l'équipement utilisé pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les gammes de fonctionnement minimal et maximal 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 escompté de l'utilité.

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 sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

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 l'équipement est propre et prêt à être utilisé.

10.4 La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la gamme normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et l'équipement 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 les 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 toxicologique¹. 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 d'équipement utilisé dans le train d'équipement 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 ne peut donc pas s'appliquer 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 influencer 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 utilisées.

10.13 La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois approprié en fonction de l'évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée.

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

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

national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

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, les systèmes 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.

► M3

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 08)

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 08)

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)

► M2

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVI : 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 **2** libération des lots par une autorité de contrôle officielle **2**, 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 généraux

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 le 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 confirmation¹ ainsi que tous les enregistrements pertinents sont aisément identifiables.

1. Processus de certification

- 1.1. Chaque lot de produit fini doit être certifié² 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.
 - 1.4.2 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 du lot importé vers un local de stockage des produits 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 être libérés pour les marchés de l'UE, ou

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.

² Le contenu d'un certificat de lot pour les médicaments est présenté à l'Appendice II de la présente Annexe.

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. Les échantillons prélevés en dehors de l'UE doivent être expédiés dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'ils représentent.
- 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 :
 - o une description du processus d'échantillonnage dans le pays tiers ;
 - o une description des conditions de transport de l'échantillon et du lot importé.
Toute différence entre ces conditions de transport doit être justifiée ;
 - o une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers et prélevés après l'importation ;
 - o 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 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 importé 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 liés 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 supplémentaires 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 de la fiabilité de ce système.

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 du risque 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 en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été fournis.
- 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 *[item spécifique pour les médicaments à usage humain]*
- 1.7.9 *[item spécifique pour les médicaments à usage humain]*
- 1.7.10 S'il y a lieu, le statut au regard de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisés 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 ont été effectués.
- 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 décrite 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 ont 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 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.

1.8 [item spécifique pour les médicaments à usage humain]

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.
- 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 planifiées

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.

- 3.1 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 ambiguïté 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.

ARM : accord de reconnaissance mutuelle.

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 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.

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 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.

Importateur. Entreprise ou organisme défini à l'article R.5142-2 ° du CSP et titulaire de l'autorisation d'établissement pharmaceutique visée à l'article L.5142-3 du CSP.

Personne Qualifiée. Lorsque les opérations ont lieu en France, responsable pharmaceutique ou responsable délégué visés à l'article L.5142-2 du CSP ou adjoint, par délégation du responsable pharmaceutique, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L.5142-1 du CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 53 de la directive 2001/82/CE modifiée.

Appendice I

Contenu de la confirmation de la fabrication partielle d'un médicament

[PAPIER A EN-TETE DU FABRICANT AYANT EFFECTUE L'ACTIVITE DE FABRICATION]

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (par 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, tel que prévu 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

Content of the confirmation of the partial manufacturing of a medicinal product

[LETTER HEAD OF MANUFACTURER WHO CARRIED OUT THE MANUFACTURING ACTIVITY]

1. Name of the product and description of the manufacturing stage (e.g. paracetamol 500 mg tablets, primary packaging into blister packs).
2. Batch number.
3. Name and address of the site carrying out the partial manufacturing.
4. Reference to the Technical Quality Agreement (in accordance with Chapter 7 of the Guide).
5. Confirmation statement.
I hereby confirm that the manufacturing stages referred to in the Technical Quality Agreement have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and the terms described in the Agreement for ensuring compliance with the requirements of the Marketing Authorisation(s) as provided by [Contract Giver/manufacturer certifying and releasing the batch].
6. Name of the Qualified Person confirming the partial manufacturing.
7. Signature of Qualified Person confirming the partial manufacturing.
8. Date of signature.

Appendice II

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER A EN-TETE DU FABRICANT QUI PROCEDE A LA CERTIFICATION ET A LA LIBERATION 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

Content of the Batch Certificate for Medicinal Products

[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]

1. Name, strength/potency, dosage form and package size (identical to the text on the finished product package).
2. Batch number of the finished product.
3. Name of the destination country/countries of the batch, at least when within the EU.
4. Certification statement.
I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and [*when within the EU*] with the requirements of the Marketing Authorisation(s) of the destination country/countries.
5. Name of the Qualified Person certifying the batch.
6. Signature of the Qualified Person certifying the batch.
7. Date of signature.

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVII : 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 réglementaires 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 maîtrisée 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 réglementaires, 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 \bar{x} conforme si analysé \bar{x} et par une note de bas de page : \bar{x} analysé en temps réel par méthode approuvée \bar{x} .

4. Libération paramétrique et stérilisation

- 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 entraînant une contamination par des micro-organismes spécifiques dont la croissance est permise par les milieux préconisés). En revanche, les données issues du contrôle 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 maîtrise appropriée de l'habillement ;
 - 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 capacité, 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 réglementaires, 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).

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XIX : ECHANTILLONS DE REFERENCE ET ECHANTILLONS MODELES

1. Champ d'application

- 1.1. Cette ligne directrice, annexe au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (guide BPF) définit des recommandations relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits finis et des échantillons modèles de produits finis.
- 1.2. Les exigences spécifiques applicables aux médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques ne sont pas décrites dans cette ligne directrice.
- 1.3. Cette ligne directrice inclut également des recommandations concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments issus d'une importation parallèle.

2. Principe

- 2.1. Les échantillons de référence et les échantillons modèles sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon modèle du produit fini dans son conditionnement final.

Les échantillons se répartissent donc en deux catégories :

- échantillons de référence : échantillons d'un lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produit fini, conservés pour être analysés 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 ceux nécessaires au contrôle analytique et à la libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant, sont également conservés.
- échantillons modèles : échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini. Ils sont conservés pour réaliser des contrôles d'identification, par exemple de présentation, du conditionnement, de notice, d'étiquetage, de numéro de lot ou de 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 de petites quantités de produit, ou de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans détention d'échantillons modèles ou 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. Les fabricants, les importateurs en charge de la libération des lots conservent des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Les fabricants conservent des échantillons de référence de chaque lot de matières premières et/ou de produits intermédiaires. Chaque établissement réalisant des opérations de conditionnement conserve des échantillons de référence de chaque lot d'articles de conditionnement primaire et d'articles de conditionnement imprimés. Les articles de conditionnement imprimés qui font partie de

l'échantillon de référence ou de l'échantillon modèle du produit fini peuvent se substituer à la détention d'échantillons d'articles de conditionnement imprimés.

- 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 et peuvent faire l'objet, par exemple, d'une enquête relative à la qualité du produit, ou d'une question relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage/conditionnement, ou à des signalements de pharmacovigilance.
- 2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons sont conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

3. Durée de conservation

- 3.1. Les échantillons de référence ou les échantillons modèles de chaque lot de produit fini sont conservés au moins un an après leur date de péremption. Les échantillons de référence sont conservés dans le même conditionnement primaire ou dans un conditionnement de la même composition que celui utilisé pour le produit commercialisé.
- 3.2. Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans le procédé de fabrication) sont conservés au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée de stockage peut être raccourcie si la durée de stabilité des produits, telle qu'indiquée dans leurs spécifications, est plus courte. Les articles de conditionnement sont conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

4. Taille des échantillons de référence et des échantillons modèles

- 4.1. Le nombre d'échantillons de référence est suffisant pour permettre de réaliser deux contrôles analytiques complets du lot en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché évalué et approuvé par l'autorité compétente. Si nécessaire, des unités non ouvertes de produit sont utilisées pour la conduite de chaque série de contrôles analytiques. Toute dérogation à cette règle est justifiée et est approuvée par l'autorité compétente.
- 4.2. D'autres réglementations ou la Pharmacopée européenne ou d'autres lignes directrices peuvent énoncer des recommandations sur la taille des lots d'échantillons de référence ou d'échantillons modèles.
- 4.3. Les échantillons de référence sont représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent être prélevés afin de surveiller les étapes les plus délicates du procédé de fabrication (par exemple, le début ou la fin d'une étape). Quand le lot a été conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon de référence est prélevé lors de chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle est justifiée et est approuvée par l'autorité compétente.
- 4.4. Tout le matériel et les équipements nécessaires aux contrôles analytiques définis dans les spécifications sont disponibles, ou peuvent l'être facilement, et ce jusqu'à un an après la date d'expiration du dernier lot fabriqué.

5. Conditions de conservation

- 5.1. Le stockage des échantillons de référence de produits finis ou de principes actifs répondent aux conditions prescrites dans les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des principes actifs.¹
- 5.2. Les conditions de stockage sont conformes à celles définies dans le dossier d'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 (ou l'exploitant du produit pour le territoire national) est une entité juridique différente de celle du fabricant chargé de la libération du lot dans l'Espace Economique Européen, les responsabilités en terme de prélèvement et de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles sont définies dans un contrat écrit entre les deux parties selon les dispositions du chapitre 7 du présent guide. Les mêmes obligations s'appliquent quand des opérations de fabrication ou la libération des lots ne sont pas réalisées dans l'établissement qui a la responsabilité du lot dans l'Espace Economique Européen : les responsabilités en termes de prélèvement et de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles sont définies par contrat écrit entre les différentes parties.
- 6.2. Le responsable pharmaceutique qui certifie le lot pour la mise sur le marché s'assure que l'ensemble des échantillons de référence et des échantillons modèles nécessaires sont accessibles dans des délais raisonnables. Quand cela est nécessaire, les dispositions prises pour assurer cette obligation sont définies dans un contrat écrit.
- 6.3. Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication du lot de produit fini, un contrat écrit garantit la réalisation du prélèvement et la localisation des échantillons de référence et des échantillons modèles.

7. Echantillons de référence – Généralités

- 7.1. Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, sont mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières sont conduits dans l'établissement assurant la première étape de fabrication. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses sont effectuées dans l'établissement de fabrication.
- 7.2. Pour les produits finis fabriqués dans un pays qui n'appartient pas à l'Espace Economique Européen,
 - 7.2.1. Dans le cas où il existe un accord de reconnaissance mutuelle, les échantillons de référence sont prélevés et conservés dans l'établissement de fabrication. Ces dispositions sont aussi couvertes par un contrat (comme décrit à la section 6) établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot et le fabricant.
 - 7.2.2. Dans le cas où il n'existe aucun accord de reconnaissance mutuelle, les échantillons de référence du produit fini sont prélevés et conservés chez un fabricant autorisé situé dans l'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons sont définies dans un contrat établi entre toutes les parties concernées. Ces échantillons

¹ Voir Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances (EMA/CVMP/422/99/Rev.3)

sont de préférence, conservés dans l'établissement en charge des contrôles à l'importation.

7.2.3. Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement sont conservés sur le site où ils ont été utilisés pour la fabrication du médicament vétérinaire.

8. Échantillons modèles- Généralités

- 8.1. Un échantillon modèle est représentatif d'un lot de produit fini tel que distribué au sein de l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné pour vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. En conséquence, les échantillons modèles de produits finis sont, dans tous les cas, conservés dans un établissement de l'Espace Economique Européen et de préférence celui où se trouve le responsable pharmaceutique qui a libéré le lot de produit fini.
- 8.2. Conformément aux dispositions du point (8.1) ci-dessus, même quand il existe un accord de reconnaissance mutuelle et que les échantillons de référence sont conservés sur le site de fabrication situé en dehors de l'Espace Economique Européen (point 7.2 ci-dessus), des échantillons modèles du produit fini sont stockés dans l'Espace Economique Européen.
- 8.3. Les échantillons modèles de produits finis sont conservés dans les locaux d'un fabricant où ils restent à la disposition de l'autorité compétente.
- 8.4. Si, au sein de l'Espace Economique Européen, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la production, l'importation, le conditionnement, le contrôle qualité ou la libération des lots, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons modèles est définie dans un contrat établi entre les différentes parties concernées.

9. Echantillons de référence et échantillons modèles de médicaments issus d'importation et de distribution parallèles

- 9.1. Si le conditionnement extérieur n'a pas été ouvert, seuls les articles de conditionnement utilisés sont conservés, compte tenu du faible risque d'erreur entre les produits.
- 9.2. Si le conditionnement extérieur a été ouvert, notamment pour remplacer l'étui ou la notice, un échantillon modèle contenant le produit est prélevé par opération de conditionnement, compte tenu du risque d'erreur durant le procédé de re-conditionnement. Il est important de pouvoir identifier rapidement le responsable d'une erreur (fabricant d'origine ou importateur parallèle), en raison des répercussions sur un éventuel rappel de lot.

10. Echantillons de référence et échantillons modèles, en cas de fermeture d'un fabricant

- 10.1. Lorsqu'un fabricant ferme et que l'autorisation est suspendue, abrogée ou cesse d'exister, il est possible que des lots de médicaments en cours de validité, soient encore sur le marché. De manière à poursuivre la commercialisation de ces lots, le fabricant prend des mesures détaillées pour le transfert des échantillons de référence et des échantillons modèles (ainsi que de la documentation BPF appropriée) vers un site de stockage autorisé. Le fabricant satisfait aux exigences des autorités compétentes. Il s'assure 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 de cette délégation ainsi que des informations nécessaires aux autorités compétentes. De plus, le titulaire de l'AMM devra, en accord avec les conditions prévues pour la conservation des échantillons de référence et des échantillons modèles, consulter les autorités compétentes de chaque Etat Membre dans lequel des lots en cours de validité ont été mis sur le marché.
- 10.3. Ces exigences s'appliquent également dans le cas de la fermeture d'un fabricant situé en dehors de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, l'importateur a la responsabilité d'assurer que des conditions de conservation satisfaisantes ont été mises en place et que les autorités compétentes ont été consultées.

PARTIE B : DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9)

Contexte et objectifs

Le document ICH Q9 propose des recommandations pour une approche systématique de la gestion du risque qualité permettant l'amélioration de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres exigences qualité. Elle décrit les principes à mettre en œuvre et les différents procédés, méthodes et outils qui peuvent être utilisés lors de la mise en application de la gestion du risque qualité.

Par souci de cohérence, le chapitre I des bonnes pratiques de fabrication relatif à la gestion de la qualité a été révisé afin d'inclure les notions de gestion du risque qualité dans le cadre des systèmes qualité. Une révision similaire est prévue pour les bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique. D'autres chapitres des bonnes pratiques de fabrication seront modifiés pour tenir également compte des notions de la gestion du risque qualité à l'occasion de leur révision respective.

Avec la révision du chapitre I des bonnes pratiques de fabrication, la gestion du risque qualité devient une partie intégrante du système qualité des fabricants.

L'ICH Q9 n'a pas été conçue pour créer de nouvelles exigences réglementaires, elle donne un ensemble de méthodes et d'outils de gestion du risque reconnus internationalement avec une liste d'exemples d'application laissée à la discrétion des fabricants.

Il est admis que la norme ICH Q9 a été initialement développée pour la gestion du risque qualité des médicaments à usage humain. Avec la publication du document ICH Q9, ces dispositions sont également utilisables dans le secteur vétérinaire.

Alors que les bonnes pratiques de fabrication étaient initialement adressées aux fabricants, la norme ICH Q9 peut s'appliquer à d'autres domaines de la qualité et comporte des paragraphes destinés aux autorités compétentes.

D'autres considérations réglementaires, telles que la révision de la [? Compilation des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'information ?](#) et certaines lignes directrices qualité, publiées par l'EMA suivront au cas par cas.

1. Introduction

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

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

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

Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par ex. 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. Champ d'application

La présente norme 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, les produits biologiques et de biotechnologie).

3. Principes de la gestion du risque qualité

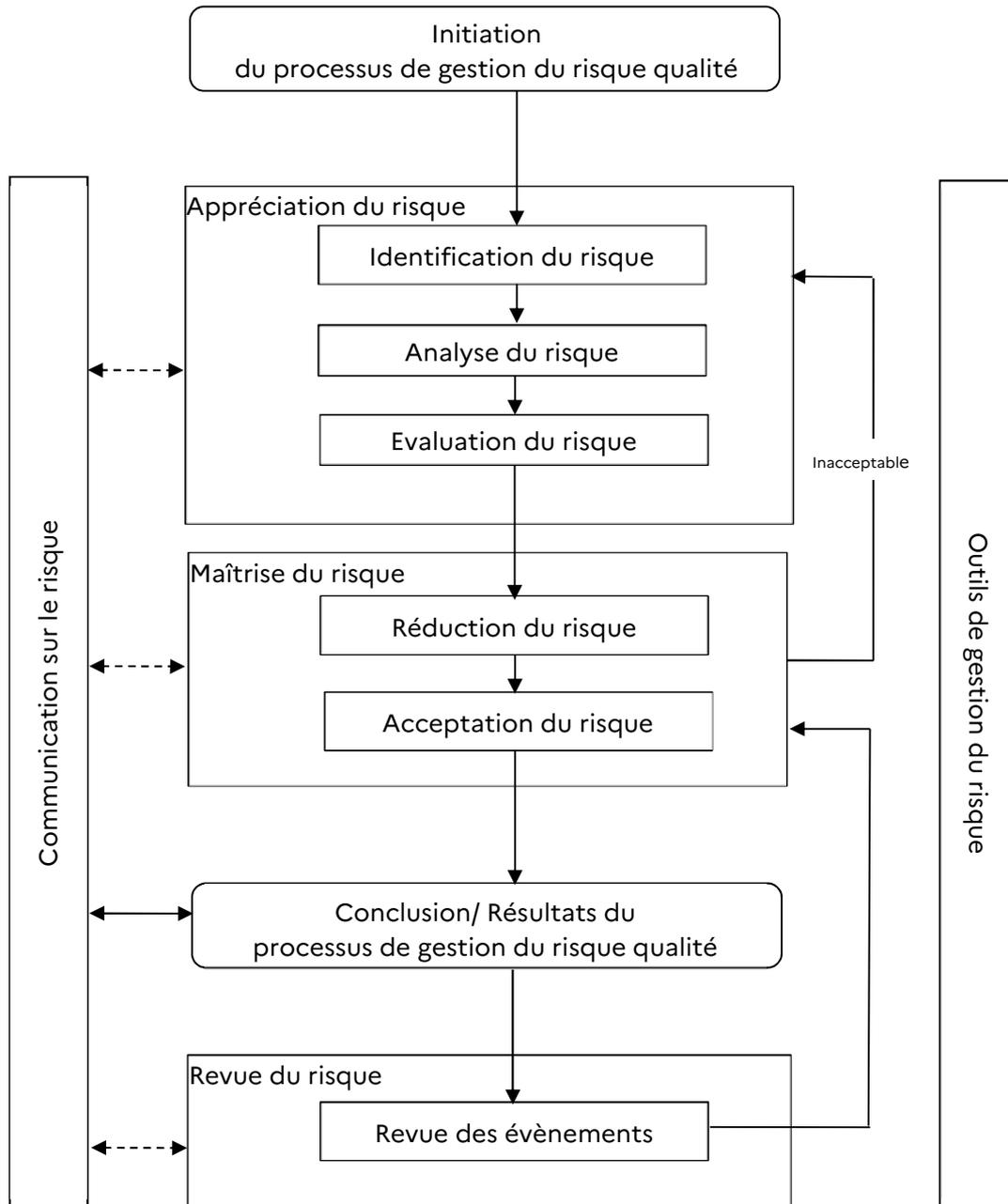
Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité repose 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 est adapté en fonction du 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 esquissé 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 ex. service qualité, développement commercial, ingénierie,

affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, services juridique, statistique 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 ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Réunir les informations contextuelles 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 au 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 pourrait 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 pourrait 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 renforcera la confiance dans ces résultats ou aidera 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 science pharmaceutique et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par ex. 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 numérique est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualificatifs 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 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 ait été 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 ex. les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et l'utilisateur, 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. Examen du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système d'examen 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 ex. résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par ex. 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 ont été 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 pourraient 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 ex.

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 ex. 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. ICH Q9 - 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. ICHQ9- Annexe II) :

- Gestion de la qualité.

Exemples pour les activités industrielles (cf. ICH Q9-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. ICHQ9-Annexe II) :

- Activités d'inspection et d'évaluation.

Alors qu'en matière de réglementation les décisions continueront d'être prises au niveau local, une interprétation et une application communes des principes de la gestion du risque qualité pourraient 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 :

La décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

Analyse de risque :

Appréciation du risque associé aux dangers identifiés.

Appréciation du risque :

Dans le cadre d'un processus de 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 :

Dommege 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 utilisateurs ou de ceux qui les représentent (par ex. professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme **exigences** recouvre ces besoins et attentes et pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires.

Gravité :

Mesure des conséquences possibles d'un danger.

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.

Identification du risque :

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

Maîtrise du risque :

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

Parties prenantes :

Personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concerné 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 utilisateurs, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

Personnes 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 :

Le degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées dans la norme ICHQ6A.

Risque :

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

Réduction du risque :

Mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

Système qualité :

L'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 Hazdr 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.

ICHQ9- 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 principaux outils 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 appelés diagrammes Ishikawa ou diagrammes en arêtes 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 employé 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 rend 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 établis.

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 notation 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 d'opérateurs 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 brainstorming visant à identifier les dangers à l'aide de **2** mots-clés **2**.

Ces **2** mots-clés² (par ex. Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par ex. 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 événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donnés.

L'outil se compose de :

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

Cas possibles d'utilisations

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

En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont ré-évalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

I.8 Classement et filtration des risques (Méthode "Risk ranking and filtering")

La méthode de classement et filtration des risques "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 quantitatifs et qualitatifs liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composants 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 classement et filtration des risques "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.

ICHQ9- 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 ex. 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 ex. 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 global et l'historique de l'entreprise ou du site ;
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par une 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 ex., rappel de lot) ;
- Les résultats des audits/inspections précédents ;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clé ;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par ex. 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 ex. 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 ex. 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 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 évaluer la manière dont les risques peuvent être ou sont maîtrisés (par ex. 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 (cf. ICH Q8) ;

Renforcer la connaissance d'un médicament au travers d'un large éventail de spécifications (par ex. granulométrie, teneur en eau, fluidité), et des 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 ex. 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 ex. bioéquivalence, stabilité) lors du passage au stade industriel et pendant les transferts de technologie ;

Utiliser le concept d'espace de conception **Q** design space **Q** (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 ex. :

- 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 ex. sélection de la qualité d'acier inoxydable, des joints d'étanchéité, des lubrifiants) ;

Déterminer les utilités nécessaires (par ex. 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 ex. 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 ex. en déterminant un habillement 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 ex., 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 ex. module, structure, tolérance aux défaillances) ;

Déterminer l'étendue de la validation, par ex. :

- 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, des sous-traitants

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

Matières premières

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

Utilisation des matières

Déterminer la possibilité d'utiliser des matières en quarantaine (par ex. 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 ex. 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 ex. gestion de la chaîne du froid) conjointement avec d'autres lignes directrices ICH ;

Entretenir les infrastructures (par ex. 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 ex. 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 ex. méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements) ;

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par ex. 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 ex. pour justifier un contrôle allégé) ;

Évaluer et justifier l'utilisation de technologies PAT (Process Analytical Technology) 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 ex. 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 ex. 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.

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10)

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.

Table des matières

1. Système qualité pharmaceutique

- 1.1 Introduction
- 1.2 Domaine d'application
- 1.3 Relations du document ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7
- 1.4 Relations du document ICH Q10 aux approches réglementaires

- 1.5 Objectifs de l'ICH Q10
- 1.6 Les facilitateurs : gestion des connaissances et du risque qualité
- 1.7 Eléments de conception et de contenu
- 1.8 Manuel qualité

2. Responsabilité de la direction

- 2.1 Engagement de la direction
- 2.2 Politique qualité
- 2.3 Planification de la qualité
- 2.4 Gestion des ressources
- 2.5 Communication interne
- 2.6 Revue de la direction
- 2.7 Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés
- 2.8 La maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit

3. Amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit

- 3.1 Objectifs des étapes du cycle de vie
- 3.2 Eléments du système qualité pharmaceutique

4. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

- 4.1 Revue de direction sur le système qualité pharmaceutique
- 4.2 Surveillance des facteurs internes et externes ayant un impact sur le système qualité pharmaceutique
- 4.3 Résultats de la revue de direction et de la surveillance

5. GLOSSAIRE

ANNEXE 1

ANNEXE 2

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 **ICH Q10** 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 **ICH Q8** Développement pharmaceutique et de l'ICH Q9 **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 nécessaires aux décisions basées sur les risques et les sciences et qui concernent la qualité des produits.

1.6.1 Gestion des connaissances

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

1.6.2 Gestion des risques qualité

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

1.7. **Éléments de conception et contenu**

- (a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.
- (b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents objectifs et degrés de connaissance disponible.
- (c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontré au niveau du site.
- (d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et des composants achetés, tel que décrit en section 2.7.
- (e) Les responsabilités de la direction, telles qu'explicitées en section 2, doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.
- (f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants (cf. section 3) : la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctrices, la gestion des changements et la revue de direction.
- (g) Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

1.8. **Le manuel qualité**

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

- (a) La politique qualité (voir section 2) ;
- (b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;

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

2. RESPONSABILITE DE LA DIRECTION

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

2.1 L'engagement de la direction

- (a) La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.
- (b) La direction doit :
 - (1) Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace ;
 - (2) Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;
 - (3) Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;
 - (4) Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique.
S'assurer de la communication et de la compréhension de ces interactions à tous les niveaux de l'organisation. Une structure/ unité indépendante dédiée à la qualité est une exigence régionale et doit disposer de l'autorité suffisante pour assumer ses responsabilités vis-à-vis du système qualité pharmaceutique.
 - (5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;
 - (6) Promouvoir l'amélioration continue ;
 - (7) Engager les ressources appropriées et informer en cas de ressources non suffisantes.

2.2 La politique qualité

- (a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;
- (b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.

- (c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.
- (d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

2.3 Planification de la qualité

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

2.4 Gestion des ressources

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

2.5 Communication interne

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

2.6 Revue de direction

- (a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers des revues de direction, et ce, afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.

- (b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé, de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit en section 3 et 4.

2.7 Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés

Le système qualité pharmaceutique (parmi lequel les responsabilités de la direction décrites au sein de cette section) s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-traitées, ainsi qu'à la qualité des composants achetés. L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous-traitées et de la qualité des composants achetés. Ces processus doivent intégrer la question du risque qualité et :

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

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

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

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

3. AMELIORATION CONTINUE DES PERFORMANCES DU PROCEDE ET DE LA QUALITE 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.

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.

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 :

- (a) 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 ;
- (b) 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 ;

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

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

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

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

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

- (a) Le système de revue de direction doit inclure :
 - (1) Les résultats des inspections réglementaires, des audits et de toutes autres évaluations, ainsi que les engagements pris auprès des autorités sanitaires ;
 - (2) Les revues périodiques qualité qui intègrent :

- (i) des mesures de la satisfaction client au travers notamment des réclamations et des rappels ;
 - (ii) les conclusions sur la performance du procédé et sur la surveillance de la qualité du produit ;
 - (iii) l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.
- (3) Toutes actions de suivi relatives aux précédentes revues de direction.
- (b) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriés, telles que :
- (1) Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrications et sur les produits ;
 - (2) De la mise à disposition, de la formation, de l'allocation (ou réallocation) de ressources ;
 - (3) 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. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE 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

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

- (a) Une mesure de la réalisation des objectifs du système qualité pharmaceutique ;
- (b) Une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple :
 - (1) les réclamations, déviations, CAPA et le processus de gestion des changements ;
 - (2) les retours d'information sur les activités sous-traitées ;

- (3) les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les audits ;
- (4) les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

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

Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

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

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

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

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

5. GLOSSAIRE

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

Capacité d'un processus :

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

Gestion des changements :

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

Amélioration continue :

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

Stratégie de contrôle :

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

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

Action corrective :

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

Espace de conception :

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

Facilitateur :

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

Flux d'informations en amont/ aval :

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

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

Innovation :

Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)

Gestion des connaissances :

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

Activités sous-traitées :

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

Indicateurs de performance :

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

Système qualité pharmaceutique (SQP) :

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

Action préventive :

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

Réalisation du produit :

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

Qualité :

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

Manuel qualité :

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

Objectifs qualité :

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

Planification de la qualité :

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

Politique qualité :

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

Management des risques qualité :

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

Direction :

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

Phase maîtrisée :

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

ANNEXE 1

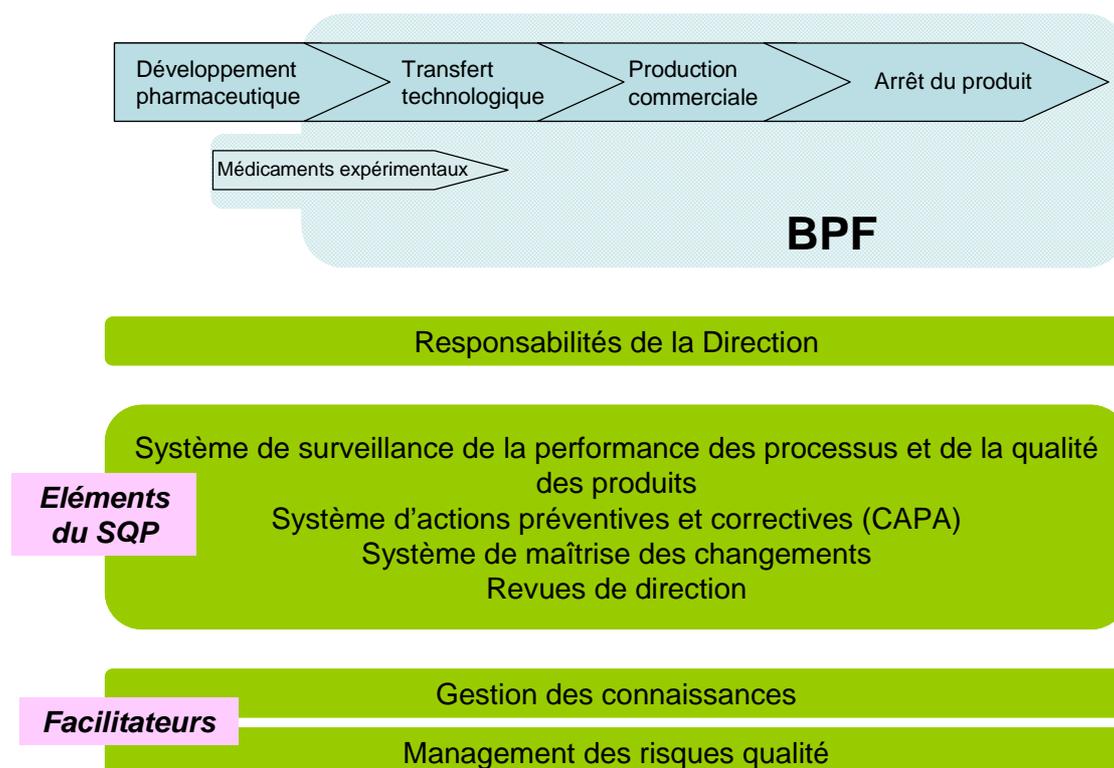
Opportunités potentielles pour améliorer les approches scientifiques et basées réglementairement sur les risques *

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

Scénario et opportunités potentielles

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	<ul style="list-style-type: none">- 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).	<ul style="list-style-type: none">- 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 HARMONISEES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Partie commune

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 EudraGMP
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

Partie commune

péréemption acceptée par le pays importateur, selon des conditions de conservation définies, et 2/ le moment à partir duquel il ne doit plus être utilisé.

10 Nom, adresse et numéro d'autorisation des établissements de fabrication et de contrôle qualité

Tous les établissements intervenant dans la fabrication du médicament – les étapes de conditionnement et d'étiquetage incluses – et le contrôle qualité du lot doivent être mentionnés avec leur nom, leur adresse et leur numéro d'autorisation. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur l'autorisation de fabrication.

11 Certificats BPF de tous les établissements listés à l'item 10 ou, si disponibles, les numéros de référence EudraGMDP

Les numéros de certificat et/ou numéros de référence EudraGMDP doivent être indiqués sous cet item.

12 Résultats d'analyses

Doivent inclure les spécifications autorisées, tous les résultats obtenus et les références aux méthodes utilisées (peut faire référence à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et joint).

13 Commentaires/remarques

Toute autre information pouvant être utile à l'importateur et/ ou l'inspecteur vérifiant la conformité du certificat de lot (telle, par exemple, les conditions particulières de stockage ou de transport).

14 Déclaration de certification

L'attestation doit couvrir toutes les activités de fabrication (dont le conditionnement et l'étiquetage) et le contrôle qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : *"Par la présente, j'atteste que les renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de médicament a été fabriqué, incluant son conditionnement et son contrôle qualité, par le(s) établissement(s) mentionné(s) ci-dessus, en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire compétente, ainsi qu'avec les exigences/ spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur (ou le dossier du médicament expérimental). Les données visant la fabrication du lot, son conditionnement et ses analyses ont été revues et trouvées conformes aux BPF".*

15 Nom et fonction/ titre de la personne autorisant la libération du lot

Incluant le nom et l'adresse, si plusieurs établissements sont mentionnés à l'item 10.

16 Signature de la personne autorisant la libération du lot

17 Date de signature

Partie commune