

## ANNEXE

à la décision n° 2016-04-143 du 28 avril 2016 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires

### TABLE DES MATIERES

#### **Contenu**

CHAPITRE 3 .....	2
Locaux.....	2
CHAPITRE 5 .....	6
Production .....	6
CHAPITRE 6 .....	16
Contrôle de la qualité .....	16
CHAPITRE 8 .....	22
Réclamations, défauts qualité et rappels de produits.....	22

## 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 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 documentées 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 premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification<sup>3</sup> 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 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

### Contrôle de la qualité

#### Principe

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

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais 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 d'analyse particulières (par exemple la spectrométrie proche infrarouge).

## CHAPITRE 8

### Réclamations, défauts qualité 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.